(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 621 809**

(51) Int. CI.:

A61K 38/18 (2006.01)
C07K 14/81 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2011 PCT/US2011/024604**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2011 WO11115712**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2011 E 11756689 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2547355**

(54) Título: **Inhibidores de TFPI y procedimientos de uso**

(30) Prioridad:

19.03.2010 US 315758 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.07.2017

(73) Titular/es:

BAXALTA GMBH (50.0%)
Thurgauerstrasse 130
8152 Glattpark, Opfikon, CH y
BAXALTA INCORPORATED (50.0%)

(72) Inventor/es:

DOCKAL, MICHAEL;
HARTMANN, RUDOLF;
FRIES, MARKUS;
SCHEIFLINGER, FRIEDRICH;
EHRLICH, HARTMUT;
REINEKE, ULRICH;
OSTERKAMP, FRANK y
POLAKOWSKI, THOMAS

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

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

Inhibidores de TFPI y procedimientos de uso

Campo técnico de la invención

La invención se refiere en general a péptidos que se unen al Inhibidor de la Ruta del Factor Tisular (TFPI, *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) y a usos de los mismos.

Antecedentes de la invención

La hemostasis se basa en la cascada de la coagulación compleja, en la que una serie de acontecimientos mediados por factores de la coagulación sanguínea conducen a la conversión de protrombina en trombina. La activación del factor X (FX) es el acontecimiento central de las rutas tanto intrínseca como extrínseca de la cascada de coagulación. Se ha propuesto que la ruta extrínseca es el activador primario de la cascada de la coagulación (Mackman y col., Arterioscler. Thromb. Casc. Biol., 27, 1687-1693 (2007)). El Factor Tisular (TF) Circulante y el Factor VII activado (FVIIa) interaccionan para formar el "complejo extrínseco", que actúa como mediador en la activación de FX. La cascada de coagulación se amplifica a través de la ruta intrínseca, durante la cual la activación sucesiva de los factores XII, XI, IX y VIII da como resultado la formación del complejo FIXa-FVIIIa "intrínseco" que también actúa como mediador en la activación de FX. El FX activado promueve la formación de trombina, que es necesaria para que el organismo cree fibrina y frene de un modo eficaz la hemorragia.

Los trastornos hemostáticos graves, tal como la hemofilia, son el resultado de una alteración de la cascada de coagulación sanguínea. La hemofilia A, es el tipo de hemofilia más habitual, que se origina por una deficiencia en el factor VIII, mientras que la hemofilia B está asociada con deficiencias en el Factor IX (FIX). La hemofilia C está causada por una deficiencia en el Factor XI (FXI) (Cawthern y col., Blood, 91(12), 4581-4592 (1998)). Actualmente no hay cura para la hemofilia y otras enfermedades de coagulación. La terapia de reemplazo de factor es el tratamiento más habitual para los trastornos de la coagulación sanguínea. Sin embargo, los factores de coagulación sanguínea generalmente se eliminan de la corriente sanguínea poco después de su administración. Para que sean eficaces, un paciente debe recibir infusiones intravenosas frecuentes de concentrados de factor recombinante o derivado de plasma, lo cual es incómodo, requiere entornos clínicos, es costoso y lento. Además, la eficacia terapéutica de la terapia de reemplazo de factor puede disminuir drásticamente tras la formación de anticuerpos inhibidores. Aproximadamente el 30 % de los pacientes con hemofilia A grave, desarrollan anticuerpos inhibidores que neutralizan el Factor VIII (FVIII) (Peerlinck y Hermans, Haemophilia, 12, 579-590 (2006)). Existen pocas opciones terapéuticas para los pacientes con anticuerpos anti Factor. Erhardtsen y col. (1995) Blood Coagulation and Fibrinolysis 6: 388-394 desvelan que el bloqueo del Inhibidor de la Ruta del Factor Tisular (TFPI) con IgG anti TFPI acorta el tiempo de hemorragia y mejora los parámetros de coagulación en conejos con hemofilia A inducida con anticuerpos.

Por tanto, existe una necesidad en la técnica de composiciones y procedimientos para el tratamiento de trastornos de la coagulación sanguínea. La invención proporciona dichas composiciones y procedimientos.

Sumario de la invención

La invención proporciona péptidos que se unen al Inhibidor de la Ruta del Factor Tisular (TFPI), incluyendo péptidos antagonistas de TFPI que tienen la capacidad de modular la cascada de coagulación sanguínea. Un primer aspecto de la invención proporciona un péptido que se une al Inhibidor de la Ruta del Factor Tisular 1α (TFPI-1α), que comprende la estructura de fórmula (XI):

X4001-Q-X4003-X4004-X4005-X4006-X4007-X4008-X4009-X4010-X4011-X4012-X4013-X4014-R-X4016-X4017-X4018-X4019-X4020 (XI),

en la que X4001 es F;

en la que X4003 es S;

en la que X4004 es K,;

en la que X4005 es p;

en la que X4006 es N o S;

en la que X4007 es V;

en la que X4008 es H;

en la que X4009 es Tle;

en la que X4010 es D;

en la que X4011 es a o G;

en la que X4012 es Y;

en la que X4013 es F;

en la que X4014 es E;

en la que X4016 es L o Hle;

en la que X4017 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Aib, Hle, Deg, Eca, y Aic;

en la que X4018 es A;

en la que X4019 es K; y

en la que X4020 es L.

Un segundo aspecto de la invención proporciona un péptido que se une al Inhibidor de la Ruta del Factor Tisular 1α (TFPI-1α), que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4133, 4137 y 4153-4155.

Un tercer aspecto de la invención proporciona un péptido que se une al Inhibidor de la Ruta del Factor Tisular 1α (TFPI-1α) que comprende un homodímero o un homomultímero de dos o más péptidos de acuerdo con el primer o segundo aspecto.

Un cuarto aspecto de la invención proporciona un péptido que se une al TFPI que comprende un heterodímero o un heteromultímero de dos o más péptidos de acuerdo con el primer o segundo aspecto.

Un quinto aspecto de la invención proporciona el péptido de uno cualquiera del primer al cuarto aspecto para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno hemostático o que está en riesgo de padecer un trastorno hemostático causado por una actividad deficitaria de factores de coagulación sanguínea o una actividad deficitaria de plaquetas.

Un sexto aspecto de la invención proporciona un uso del péptido de uno cualquiera del primer al cuarto aspecto en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno hemostático o que está en riesgo de padecer un trastorno hemostático causado por una actividad deficitaria de factores de coagulación sanguínea o una actividad deficitaria de plaquetas.

La divulgación también proporciona un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en las SEQ ID NO: 1-7, tal como un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en uno cualquiera de JBT0132, JBT0303, JBT0193, JBT0178, JBT0120 y JBT0224, que inhibe la actividad de TFPI dentro de la cascada de coagulación sanguínea. La divulgación también proporciona un péptido que se une al TFPI que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 60 % de identidad con la secuencia Phe-Gln-Ser-Lys-Gly-Asn-Val-Phe-Val-Asp-Gly-Tyr-Phe-Glu-Arg-Leu-Arg-Ala-Lys-Leu (FQSKGNVFVDGYFERLRAKL) (SEQ ID NO: 32).

Además, la divulgación proporciona un péptido que se une al TFPI, en el que el péptido comprende la estructura de fórmula (I): X1001-X1002-X1003-X1004-X1005-X1006-X1007-X1008-X1009-X1010-X1011-X1012-X1013-X1014-X1015-X1016-X1017-X1018-X1019-X1020 (SEQ ID NO: 3116). En la fórmula (I),

X1001 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Bhf, C, D, F, G, H, I, K, L, M, N, Nmf, Q, R, T, V, W e Y;

X1002 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en G, K y Q;

X1003 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, Bhs, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W e Y;

X1004 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, Bhk, C, D, E, F, G, H, I, K, k, L, M, N, Nmk, P, Q, R, S, T, V, W e Y;

X1005 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en a, A, Aib, Bal, C, D, d, E, F, G, H, K, k, L, M, N, Nmg, p, Q, R, S, T, V, W e Y;

X1006 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, Btq, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S T, V, W e Y;

X1007 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, F, G, I, K, L, Nmv, P, Q, S, V, W e Y;

X1008 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, H, K, W e Y;

X1009 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, f, I, K, S, T y V;

X1010 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Nmf, P, Q, R, S, T, V, W e Y;

X1011 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Aib, C, K, G y Nmg;

X1012 es Y;

X1013 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, E, F, G, H, K, L, M, Q, R, W e Y;

X1014 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, Bhe, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W e Y;

X1015 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en (omega-metil)-R, D, E, K y R;

X1016 es L;

X1017 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en (omega-metil)-R, A, Aib, Bhr, C, Cha, Cit, D, Dab, Dap, E, Eag, Eew, F, G, H, Har, Hci, Hle, I, K, L, M, N, Nle, Nva, Opa, Orn, Q, R, S, T, V, W e Y;

X1018 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Bal, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X1019 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Bhk, K, R y V; y

X1020 está presente o ausente, por lo cual, en el caso de que X1020 esté presente, este es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Aib, Bhl, C, F, G, H, I, K, L, Nml, Q, R, S, T, V, W e Y. La divulgación también proporciona un péptido que se une al TFPI, que comprende la estructura de fórmula (III): X1001-Q-X1003-X1004-X1005-X1006-I/V-X1008-V-X1010-GY-C/F-X1014-R-L-X1017-X1018-K-K/L (III) (SEQ ID NO: 3117). En la fórmula (III), cada uno de X1001, X1003, X1004, X1005, X1006, X1008, X1010, X1014, X1017 y X1018 se selecciona independientemente de cualquier aminoácido.

La divulgación también proporciona un péptido que se une a TPFI que comprende la estructura de fórmula (XI): X4001-QX4003-X4004-X4005-X4006-X4007-X4008-X4009-X4010-X4011-X4012-X4013-X4014-R-X4016-X4017-X4018-X4019-X4020 (XI). Con respecto a la fórmula (XI),

X4001 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, L, M, Y, 1Ni, Thi, Bta y Dopa;

X4003 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en C, D, E, M, Q, R, S, T, Ede(O) y Cmc;

X4004 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Aib, E, G, I, K, L, M, P, R, W e Y;

X4005 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en a, A, Aib, C, D, d, E, G, H, K, k, M, N, Nmg, p, Q, R, NpropylG, aze, pip, tic, oic, hyp, nma, Ncg, Abg, Apg, thz y dtc;

X4006 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, C(NEM), D, E, G, H, K, M, N, Q, R, S, V, Cit, C(Acm), Nle, I, Ede(O), Cmc, Ecl, Eea, Eec, Eef, Nif y Eew;

X4007 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en I, V, T, Chg, Phg y Tle;

X4008 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, H, 1Ni, 2Ni, Pmy e Y;

X4009 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Aib, V, Chg, Phg, Abu, Cpg, Tle y ácido L-2-amino-4,4,4-trifluorobutírico;

X4010 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, D, d, E, F, H, K, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, Nmd y C(NEM);

X4011 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, a, G, p, Sar, c y hcy;

X4012 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Y, Tym, Pty, Dopa y Pmy;

X4013 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en C, F, 1Ni, Thi y Bta;

X4014 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, C(NEM), D, E, K, L, M, N, Q, R, T, V y Hcy;

X4016 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en L, Hcy, Hle y Aml;

X4017 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, a, Aib, C, c, Cha, Dab, Eag, Eew, H, Har,

Hci, Hle, I, K, L, M, Nle, Nva, Opa, Orn, R, S, Deg, Ebc, Eca, Egz, Aic, Apc y Egt;

X4018 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, Hcy, hcy, C, c, L, Nle, M, N y R;

X4019 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en K, Ry Har; y

X4020 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en K, L, Hcy y Aml.

El péptido de unión a TFPI de fórmula (XI) no comprende la estructura de fórmula (XII): X5001-Q-X5003-X5004-X5005-X5006-I/V-X5008-Aib/V-X5010-G-Y-X5013-X5014-R-L-X5017-X5018-K-K/L (XII). En la fórmula (XII),

X5001 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, L, M e Y;

X5003 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en C, D, E, M, Q, R, S y T;

X5004 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en E, G, I, K, L, M, P, R, W e Y;

X5005 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en a, A, Aib, C, D, d, E, G, H, K, k, M, N, Nmg, Q, R y p;

X5006 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, D, E, G, H, K, M, N, Q, R, S y V;

X5008 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, H e Y;

X5010 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, D, E, F, H, D, M, N, P, Q, R, S, T, V, W e Y;

X5013 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Aib, C y F;

X5014 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, D, E, K, L, M, N, Q, R, T y V;

X5017 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, Cha, Dab, Eag, Eew, H, Har, Hci, Hle, I, K, L, M, Nle, Nve, Opa, Orn, Ry S; y

X5018 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, L, M, N y R.

La divulgación también incluye un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4022, 4024, 4032, 4036-4047, 4049-4078, 4086-4097, 4100-4127, 4129-4170, 4173-4195, 4200-4214, 4217-4225, 4228, 4230, 4231, 4238y 4239, así como un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1294-1336, 4002, 4013, 4021, 4023, 4025-4031, 4033-4035, 4048, 4079-4085, 4098, 4099, 4128, 4171, 4172, 4196-4199, 4215, 4216, 4226, 4277, 4229, 4232 y 4233.

En el contexto de la divulgación, cualquier péptido incluido en cualquiera de las fórmulas (I) a (XI) y cualquier péptido que se una a TFPI descrito en el presente documento también recibe el nombre de “un péptido como se describe en el presente documento”.

En algunas realizaciones, el péptido de la invención se une al TFPI-1 (por ejemplo, TPFI-1α) y, opcionalmente, mejora la generación de trombina regulada por TFPI en ausencia de FVIII, FIX y/o FXI. También se proporciona una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende el péptido.

Además, la divulgación proporciona procedimientos para el uso del péptido de la invención. Por ejemplo, la divulgación proporciona un procedimiento para inhibir un TFPI que comprende poner en contacto el TFPI con un péptido como se describe en el presente documento. La divulgación también proporciona un procedimiento para potenciar la formación de trombina en un sujeto con factor de coagulación deficiente, un procedimiento para aumentar la formación de un coagulo sanguíneo en un sujeto y un procedimiento para tratar en un sujeto un trastorno de coagulación sanguínea. Los procedimientos comprenden, administrar al sujeto un péptido como se proporciona en el presente documento, en una cantidad eficaz para potenciar la formación de trombina, una cantidad eficaz para potenciar la formación de un coágulo sanguíneo, o una cantidad eficaz para tratar el trastorno de coagulación sanguínea en el sujeto. A menos que se indique explícitamente lo contrario, la descripción proporcionada en el presente documento con respecto a un péptido de la invención o su uso médico se aplica a cada uno y a todos los péptidos de la invención y a sus usos médicos, respectivamente. La divulgación también proporciona un procedimiento para dirigirse a una célula que presenta TFPI, un procedimiento para tratar o diagnosticar a un sujeto que padece una enfermedad o que está en riesgo de padecer una enfermedad, un procedimiento de purificación de TFPI y un procedimiento de identificación de un compuesto que se une al TFPI.

La divulgación también incluye un procedimiento para identificar un compuesto que se une al TFPI, comprendiendo el procedimiento (a) poner en contacto un péptido que comprenda el dominio 1 de Kunitz (KD1) de TFPI con un compuesto de ensayo, y (b) detectar la unión del compuesto de ensayo con un sitio de unión al TFPI definido por los

restos de aminoácido de KD1 correspondientes a los restos Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ile55 del TFPI humano. También se desvela un procedimiento para inhibir el TFPI humano, comprendiendo el procedimiento poner en contacto el TFPI humano con un inhibidor que se una al TFPI humano en un sitio de unión definido por los restos de aminoácido Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ile55. La divulgación proporciona adicionalmente un medio de almacenamiento informático que tiene instrucciones ejecutables informáticas que, cuando se ejecutan en el procesador de un ordenador, implementan un procedimiento de modelación de la interacción entre puntos tridimensionales (3D) seleccionados en una proteína de dominio 1 de Kunitz (KD1) de TFP1 y un compuesto de ensayo, así como un procedimiento de comparación de un compuesto de ensayo para seleccionar puntos tridimensionales en una proteína de dominio 1 de Kunitz (KD1) de TFP1.

Cada uno de los siguientes párrafos numerados define sucintamente variaciones de la divulgación:

1. Un péptido que se une al TFPI, que comprende la estructura de fórmula (XI): X4001-Q-X4003-X4004-X4005-X4006-X4007-X4008-X4009-X4010-X4011-X4012-X4013-X4014-R-X4016-X4017-X4018-X4019-X4020 (XI), en la que X4001 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, L, M, Y, 1Ni, Thi, Bta, y Dopa; en la que X4003 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en C, D, E, M, Q, R, S, T, Ede(O), y Cmc; en la que X4004 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Aib, E, G, I, K, L, M, P, R, W, e Y; en la que X4005 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en a, A, Aib, C, D, d, E, G, H, K, k, M, N, Nmg, p, Q, R, NpropylG, aze, pip, tic, oic, hyp, nma, Ncg, Abg, Apg, thz, y dtc; en la que X4006 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, C(NEM), D, E, G, H, K, M, N, Q, R, S, V, Cit, C(Acm), Nle, I, Ede(O), Cmc, Ecl, Eea, Eec, Eef, Nif, y Eew; en la que X4007 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en I, V, T, Chg, Phg y Tie; en la que X4008 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, H, INi, 2Ni, Pmy, e Y; en la que X4009 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Aib, V, Chg, Phg, Abu, Cpg, Tle, y ácido L-2-amino-4,4,4-trifluorobutírico; en la que X4010 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, D, d, E, F, H, K, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, Nmd, y C(NEM); en la que X4011 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, a, G, p, Sar, c, y hcy; en la que X4012 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Y, Tym, Pty, Dopa, y Pmy; en la que X4013 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en C, F, 1Ni, Thi, y Bta; en la que X4014 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, C(NEM), D, E, K, L, M, N, Q, R, T, V, y Hcy; en la que X4016 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en L, Hcy, Hle, y Ami; en la que X4017 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, a, Aib, C, c, Cha, Dab, Eag, Eew, H, Har, Hci, Hle, I, K, L, M, Nle, Nva, Opa, Orn, R, S, Deg, Ebc, Eca, Egz, Aic, Apc, y Egt; en la que X4018 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, Hcy, hcy, C, c, L, Nle, M, N, y R; en la que X4019 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en K, R, y Har; y en la que X4020 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en K, L, Hcy, y Aml; y en la que el péptido no comprende la siguiente estructura de fórmula (XII): X5001-Q-X5003-X5004-X5005-X5006-I/V-X5008-Aib/V-X5010-G-Y-X5013-X5014-R-L-X5017-X5018-K-K/L (XII), en la que X5001 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, L, M, e Y; en la que X5003 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en C, D, E, M, Q, R, S, y T; en la que X5004 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en E, G, I, K, L, M, P, R, W, e Y; en la que X5005 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en a, A, Aib, C, D, d, E, G, H, K, k, M, N, Nmg, Q, R, y p; en la que X5006 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, D, E, G, H, K, M, N, Q, R, S, y V; en la que X5008 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, H, e Y; en la que X5010 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, D, E, F, H, D, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, e Y; en la que X5013 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Aib, C, y F; en la que X5014 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, D, E, K, L, M, N, Q, R, T, y V; en la que X5017 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, Cha, Dab, Eag, Eew, H, Har, Hci, Hle, I, K, L, M, Nle, Nve, Opa, Orn, R, y S; y en la que X5018 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, L, M, N, y R.

2. El péptido de acuerdo con el párrafo 1, en el que X4001 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, Y, 1Ni, Bta, and Dopa; en el que X4003 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en D, E y S; en el que X4004 es K; en el que X4005 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en p, Nmg, NpropylG, aze, pip, tic, oic y hyp; en el que X4006 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en C, E, K, R, S, V, C(Acm), Nle, C(NEM), I y Cit; en el que X4007 es V o Tle; en el que X4008 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en H, 1Ni, 2Ni y Pmy; en el que X4009 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en V, Abu y Tle; en el que X4010 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en D, P, C y T; en el que X4011 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en G, a, c, hcy y Sar; en el que X4012 es Y; en el que X4013 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, 1Ni y Bta; en el que X4014 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Aib, C, E y Hcy; en el que X4016 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en L, Aml, Hle y Hcy; en el que X4017 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, c, Aic, Eca y Deg; en el que X4018 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, c, L y Hcy; en el que X4019 es K; y en el que X4020 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en L, Aml y Hcy.

3. El péptido de acuerdo con el párrafo 1 o párrafo 2 que adicionalmente comprende uno o más aminoácidos N terminales y/o fracciones ligadas a X4001 y seleccionados del grupo que consiste en FAM-Ttds, PE, Palm, 2-fenil acetil, 3-fenil propionilo, 2-(nafta-2-il)acetil, hexanoilo, 2-metil propionilo, 3-metil butanoilo, 2-naftilsulfonilo y 1-naftilsulfonilo.

4. El péptido de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1-3 que adicionalmente comprende X4201 ligado a X4020, en el que X4021 comprende uno o más aminoácidos C terminales y/o fracciones seleccionadas del grupo que consiste en C, c, C(NEM), K(Ttds-maleimidopropionil(EtSH)), FA19205, FA19204, FA19203, FA03202, K(Tdts-maleimid), K(AOA) y Cea.

5. El péptido de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1-4, en el que el péptido comprende una estructura cíclica.

6. El péptido de acuerdo con el párrafo 5, en el que la estructura cíclica está formada entre X4018 y X4021.

7. El péptido de acuerdo con el párrafo 6, en el que (a) X4018 es C o c y (b) X4021 es Cea.

8. El péptido de acuerdo con el párrafo 5, en el que la estructura cíclica está formada entre X4011 y X4014.

9. El péptido de acuerdo con el párrafo 8, en el que (a) X4011 es c o hcy y (b) X4014 es C o Hcy.

10. El péptido de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1-9, que comprende un enlace disulfuro intramolecular.

11. El péptido de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1-10, en el que la CI_{50} del péptido es inferior a 1000 nM.

12. El péptido de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1-10, en el que la CI_{50} del péptido es inferior a 250 nM.

13. El péptido de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1-10, en el que la CI_{50} del péptido es inferior a 50 nM.

14. El péptido de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1-10, en el que la CI_{50} del péptido es inferior a 10 nM.

15. Un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4022, 4024, 4032, 4036-4047, 4049-4078, 4086-4097, 4100-4127, 4129-4170, 4173-4195, 4200-4214, 4217-4225, 4228, 4230, 4231, 4238 y 4239.

16. Un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1294-1336, 4002, 4013, 4021, 4023, 4025-4031, 4033-4035, 4048, 4079-4085, 4098, 4099, 4128, 4171, 4172, 4196-4199, 4215, 4216, 4226, 4277, 4229, 4232 y 4233.

17. Un péptido que se une al TFPI que comprende un homodímero o un homomultímero de dos o más péptidos de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1-16.

18. Un péptido que se une al TFPI que comprende un heterodímero o un heteromultímero de dos o más péptidos de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1-16.

19. El péptido de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1-18, en el que el péptido inhibe la actividad de TFPI y se une al TFPI 1-alfa con una constante de disociación inferior a 10 μM.

20. El péptido de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1-19, en el que el péptido está conjugado con una fracción de polietilenglicol (PEG).

21. El péptido de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1-20, en el que el péptido está conjugado con albúmina de suero humano (HSA), con un anticuerpo o con un fragmento del mismo, con hidroxietilalmidón, con un multímero de prolina-alanina-serina (PASilación), con un ácido graso C12-C18 o con ácido polisiálico.

22. El péptido de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1-21, en el que el péptido está conjugado con una fracción seleccionada del grupo que consiste en un fotosensibilizador, un colorante, un colorante fluorescente, un radionúclido, un complejo que contiene radionúclido, una enzima, una toxina, un anticuerpo o fragmento del mismo y un agente citotóxico.

23. Un péptido de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1-22, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de un sujeto.

24. El péptido de acuerdo con el párrafo 24, en el que el procedimiento es para el tratamiento de un trastorno de la coagulación sanguínea.

25. El uso del péptido de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1-22, para la fabricación de un medicamento.

26. El uso del péptido de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1-22, para la fabricación de un

medicamento para el tratamiento de un trastorno de la coagulación sanguínea.

27. Una composición farmacéutica que comprende el péptido de uno cualquiera de los párrafos 1-22 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

28. La composición farmacéutica de acuerdo con el párrafo 28, en la que la composición comprende un agente adicional farmacéuticamente activo.

29. La composición farmacéutica de acuerdo con el párrafo 27 o párrafo 20, en el que la composición farmacéutica es para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno de la coagulación sanguínea.

30. Un procedimiento para dirigirse a una célula que presenta el TFPI, comprendiendo el procedimiento poner en contacto la célula con el péptido de uno cualquiera de los párrafos 1-22.

31. El procedimiento del párrafo 30, en el que la célula es de un mamífero, y la puesta en contacto de la célula con el péptido comprende administrar el mismo al mamífero.

32. El procedimiento de acuerdo con el párrafo 30 o párrafo 31, que adicionalmente comprende detectar la unión del péptido con el TFPI que se presenta en la célula.

33. El procedimiento de acuerdo con el párrafo 32, en el que la unión del péptido con el TFPI se detecta detectando una fracción conjugada con el péptido y seleccionado del grupo que consiste en un fotosensibilizador, un colorante, un colorante fluorescente, un radionúclido, un complejo que contiene radionúclido, una enzima, una toxina, un anticuerpo y un agente citotóxico.

34. El procedimiento de acuerdo con el párrafo 32 o párrafo 33, en el que la unión del péptido con el TFPI se detecta detectando un compañero de interacción que forma complejo con el péptido o una fracción conjugada con el péptido.

35. El procedimiento de acuerdo con el párrafo 34, en el que el compañero de interacción se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo o fragmento del mismo, una anticalina, un aptámero, estreptavidina, avidina, neutravidina y un *Spiegelmer*.

36. El procedimiento de acuerdo con el párrafo 34 o párrafo 35, en el que el compañero de interacción comprende una fracción de detección.

37. El procedimiento de acuerdo con el párrafo 36, en el que la fracción de detección se selecciona del grupo que consiste en un colorante, un colorante fluorescente, un radionúclido, un complejo que contiene radionúclido y una enzima.

38. Un procedimiento para el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad o que está en riesgo de padecer una enfermedad, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto el péptido de uno cualquiera de los párrafos 1-22, en el que el péptido está conjugado con un agente terapéutico.

39. Un procedimiento para el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad o que está en riesgo de padecer una enfermedad, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto el péptido de uno cualquiera de los párrafos 1-22, y administrar al sujeto, un compañero de unión que (a) se una al péptido y (b) sea un agente terapéutico o esté conjugado con un agente terapéutico.

40. El procedimiento de acuerdo con el párrafo 39, en el que el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un fotosensibilizador, un radionúclido, un complejo que contenga radionúclido, una enzima, una toxina, un anticuerpo o fragmento del mismo y un agente citotóxico.

41. El procedimiento de acuerdo con el párrafo 39 o párrafo 40, en el que el compañero de interacción se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo o fragmento del mismo, una anticalina, un aptámero, estreptavidina, avidina, neutravidina y un *Spiegelmer*.

42. Un procedimiento para el diagnóstico de un sujeto que padece una enfermedad o que está en riesgo de padecer una enfermedad, que comprende (a) administrar al sujeto el péptido de uno cualquiera de los párrafos 1-22 conjugado con una fracción detectable y (b) detectar la fracción detectable.

43. Un procedimiento para establecer el diagnóstico de un sujeto que padece una enfermedad o que está en riesgo de padecer una enfermedad, que comprende (a) administrar al sujeto el péptido de uno cualquiera de los párrafos 1-22, (b) administrar al sujeto un compañero de interacción conjugado con una fracción detectable y (c) detectar la fracción detectable.

44. El procedimiento de acuerdo con el párrafo 43, en el que el compañero de interacción se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo o fragmento del mismo, una anticalina, un aptámero, estreptavidina, avidina, neutravidina y un *Spiegelmer*.

45. El procedimiento de acuerdo uno cualquiera de los párrafos 42-44, en el que la fracción detectable se selecciona del grupo que consiste en, un colorante, un colorante fluorescente, un radionúclido, un complejo que contiene radionúclido, una enzima y un anticuerpo o fragmento del mismo.

46. El procedimiento de acuerdo uno cualquiera de los párrafos 38-45, en el que la enfermedad es un trastorno de la coagulación sanguínea.

47. Un procedimiento para purificar el TFPI, en el que el procedimiento comprende a) poner en contacto una muestra que contenga TFPI con el péptido de uno cualquiera de los párrafos 1-22, en condiciones apropiadas para formar un complejo entre el TFPI y el péptido; b) retirar el complejo de la muestra; y, opcionalmente, c) disociar el complejo para liberar el TFPI.

48. El procedimiento de acuerdo con el párrafo 47, en el que el péptido está inmovilizado en un soporte.

49. El procedimiento de acuerdo con el párrafo 48, en el que el péptido está inmovilizado en una fase de cromatografía estacionaria y la etapa (c) comprende eluir el TFPI que está unido al péptido inmovilizado.

50. El procedimiento de acuerdo con el párrafo 48 o párrafo 49, en el que el TFPI se purifica mediante cromatografía de afinidad.

51. Un procedimiento para identificar un compuesto que se une al TFPI, comprendiendo el procedimiento (a) poner en contacto un péptido que comprende el dominio 1 de Kunitz (KD1) del TFPI, con un péptido que se une al TFPI de uno cualquiera de los párrafos 1-22 y un compuesto de ensayo, en condiciones que permitan la formación de complejos entre el KD1 y el péptido de unión al TFPI, (b) medir los complejos entre el KD1 y el péptido de unión al TFPI formados en la etapa (a) y (c) comparar el número de complejos entre el KD1 y el péptido de unión al TFPI formados en presencia del compuesto de ensayo con el número de complejos entre el KD1 y el péptido de unión al TFPI formados en ausencia de compuesto de ensayo, en el que una reducción en el número de complejos entre el KD1 y el péptido de unión al TFPI formados en presencia del compuesto de ensayo en comparación con el número de complejos entre el KD1 y el péptido de unión al TFPI formados en ausencia del compuesto de ensayo indica que el compuesto de ensayo es un compuesto que se une al TPFI.

52. El procedimiento del párrafo 51, en el que el péptido de unión al TFPI comprende un marcador que genera una señal; la etapa (b) comprende medir la señal generada por los complejos entre el KD1 y el péptido de unión al TFPI; y la etapa (c) comprende comparar la señal medida en la etapa (b) con la señal generada por los complejos entre el KD1 y el péptido de unión al TFPI formados en ausencia del compuesto de ensayo, en el que una reducción en la señal generada por los complejos entre el KD1 y el péptido de unión al TFPI formados en presencia del compuesto de ensayo en comparación con la señal generada por los complejos entre el KD1 y el péptido de unión al TFPI formados en ausencia del compuesto de ensayo, indica que el compuesto de ensayo es un compuesto que se une al TFPI.

53. El procedimiento del párrafo 51 o párrafo 52, en el que la etapa (a) comprende (a) poner en contacto el péptido que comprende el KD1 con el péptido que se une al TFPI, en condiciones que permitan la formación de complejos entre el KD1 y el péptido y (a2) poner en contacto los complejos entre el KD1 y el péptido de unión al TFPI formados en la etapa (a1) con el compuesto de ensayo.

54. Un procedimiento para identificar un compuesto que se une al TFPI, comprendiendo el procedimiento (a) poner en contacto un péptido que comprende el domino 1 de Kunitz (KD1) del TFPI con un compuesto de ensayo, y (b) detectar la unión del compuesto de ensayo con un sitio de unión al TFPI definido por los restos de aminoácido de KD1 que corresponden a los restos Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ile55 del TFPI humano.

55. El procedimiento del párrafo 54, en el que el sitio de unión se define por los restos de aminoácido correspondientes a los restos Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ile38, Ile46, Phe47 e Ile55 del TFPI humano.

56. El procedimiento del párrafo 54 o párrafo 55, en el que el sitio de unión se define por los restos de aminoácido correspondientes a los restos Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ala37, Ile38, Phe44, Ile46, Phe47 e Ile55 del TFPI humano.

57. El procedimiento de uno cualquiera de los párrafos 54-56, en el que la etapa (b) comprende determinar la presencia o ausencia de un desplazamiento químico por resonancia magnética nuclear (RMN) dentro del sitio de unión al TFPI.

58. El procedimiento de uno cualquiera de los párrafos 54-56, en el que la etapa (a) comprende poner en contacto el péptido que comprende el KD1 del TFPI con el FVIIa en presencia de un compuesto de ensayo en condiciones que permitan la unión del KD1 con el FVIIa, y la etapa (b) comprende comparar la unión entre KD1-FVIIa en la etapa (a) con la unión entre KD1-FVIIa en ausencia del compuesto de ensayo, en el que una disminución en la unión entre KD1-FVIIa en presencia del compuesto de ensayo en comparación con la unión

entre KD1-FVIIa en ausencia del compuesto de ensayo indica que el compuesto de ensayo es un compuesto que se une al TFPI.

59. El procedimiento de uno cualquiera de los párrafos 54-56, en el que la etapa (a) comprende poner en contacto el péptido que comprende el KD1 del TFPI con el FXa en presencia de un compuesto de ensayo, en condiciones que permitan la unión del KD1 con el FXa, y la etapa (b) comprende comparar la unión entre KD1-FXa en la etapa (a) con la unión entre KD1-FXa en ausencia del compuesto de ensayo, en el que una disminución en la unión entre KD1-FXa en presencia del compuesto de ensayo en comparación con la unión entre KD1-FXa en ausencia del compuesto de ensayo, indica que el compuesto de ensayo es un compuesto que se une al TFPI.

60. El procedimiento de uno cualquiera de los párrafos 54-56, en el que el péptido que comprende el KD1 del TFPI comprende adicionalmente el dominio 2 de Kunitz (KD2), la etapa (a) comprende poner en contacto el péptido que comprende el KD1 del TFPI y el KD2 del TFPI con el FXa, en presencia de un compuesto de ensayo en condiciones que permitan la unión del KD2 con el FXa, y la etapa (b) comprende comparar la unión KD2-FXa de la etapa (a) con la unión KD2-FXa en ausencia del compuesto de ensayo, en el que una disminución en la unión KD2-FXa en presencia del compuesto de ensayo en comparación con la unión KD2-FXa en ausencia del compuesto de ensayo, indica que el compuesto de ensayo es un compuesto que se une al TFPI.

61. El procedimiento de uno cualquiera de los párrafos 54-56 y 58-60, en el que la unión del compuesto de ensayo con el sitio de unión del TFPI se detecta utilizando un ensayo enzimático.

62. El procedimiento de uno cualquiera de los párrafos 54-61, en el que el péptido que comprende el KD1 del TFPI comprende los aminoácidos 1-160 del TFPI humano.

63. El procedimiento de uno cualquiera de los párrafos 54-61, en el que el péptido que comprende el KD1 del TFPI es un TFPI humano de longitud completa.

64. Una composición que comprende un inhibidor del TFPI identificado por el procedimiento de uno cualquiera de los párrafos 51-63.

65. El uso de un inhibidor del TFPI identificado por el procedimiento de uno cualquiera de los párrafos 51-63 para la fabricación de un medicamento.

66. El uso de un inhibidor del TFPI identificado por el procedimiento de uno cualquiera de los párrafos 51-63 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno de la coagulación sanguínea.

67. Un procedimiento para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o que está en riesgo de padecer una enfermedad, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto un inhibidor del TFPI identificado por el procedimiento de uno cualquiera de los párrafos 51-63.

68. Un procedimiento para inhibir el TFPI humano, comprendiendo el procedimiento poner en contacto el TFPI humano con un inhibidor que se una al TFPI humano en un sitio de unión definido por los restos de aminoácido Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ile55.

69. Un procedimiento para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o que está en riesgo de padecer una enfermedad, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto un inhibidor que se une al TFPI humano en un sitio de unión definido por los restos de aminoácido Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ile55.

70. El procedimiento del párrafo 68 o párrafo 69, en el que el sitio de unión al TFPI humano se define por los restos de aminoácido Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ile38, Ile46, Phe47 e Ile55.

71. El procedimiento del párrafo 70, en el que el sitio de unión al TFPI humano se define por los restos de aminoácido Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ala37, Ile38, Phe44, Ile46, Phe47, e Ile55.

72. Un procedimiento para purificar un compuesto que inhibe la actividad Fxa, comprendiendo el procedimiento (a) poner en contacto un péptido que comprenda el domino 1 de Kunitz (KD1) del TFPI con un compuesto en condiciones que permitan la formación de complejos entre el compuesto y el KD1, (b) retirar el compuesto no unido y (c) disociar los complejos compuesto-KD1 para liberar el compuesto.

73. El procedimiento del párrafo 72, en el que la etapa (a) comprende poner en contacto el péptido que comprende el KD1 con una población de compuestos de ensayo.

74. Un medio de almacenamiento informático que tiene instrucciones ejecutables por ordenador que, cuando se ejecutan en el procesador de un ordenador, implementa un procedimiento de modelación de interacción entre puntos tridimensionales (3D) seleccionados en una proteína de dominio 1 de Kunitz (KD1) del TFPI y un compuesto de ensayo, comprendiendo el procedimiento: obtener un modelo 3D de la estructura de la proteína para la proteína KD1 del TFPI; determinar una relación 3D entre un subconjunto de aminoácidos seleccionado en la estructura de la proteína, en el que el subconjunto de aminoácidos seleccionado comprende Phe28, Lys29,

Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ile55; modelar una superficie unida por el subconjunto de aminoácidos seleccionado; obtener un modelo 3D del compuesto de ensayo de un compuesto de ensayo; emparejar el modelo 3D del compuesto de ensayo con la superficie unida por el subconjunto de aminoácidos seleccionado; e identificar puntos de contacto entre el subconjunto de aminoácidos seleccionado de la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo.

75. El medio de almacenamiento informático del párrafo 74, en el que el subconjunto de aminoácidos seleccionado comprende Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ile38, Ile46, Phe47 e Ile55.

76. El medio de almacenamiento informático del párrafo 74, en el que el subconjunto de aminoácidos seleccionado comprende Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ala37, Ile38, Phe44, Ile46, Phe47 e Ile55.

77. El medio de almacenamiento informático de uno cualquiera de los párrafos 74-76, que adicionalmente comprende: determinar la cantidad de puntos de contacto entre la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo; y registrar una tasa de afinidad para el modelo 3D del compuesto de ensayo correspondiente a la cantidad de puntos de contacto.

78. El medio de almacenamiento informático de uno cualquiera de los párrafos 74-77, en el que el compuesto de ensayo es un péptido.

79. El medio de almacenamiento informático de uno cualquiera de los párrafos 74-78, que adicionalmente comprende: determinar un tipo de enlace para cada punto de contacto entre la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo; y actualizar la tasa de afinidad basándose en un agregado de los tipos de enlace para cada punto de contacto entre la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo.

80. El medio de almacenamiento informático de uno cualquiera de los párrafos 74-79, que adicionalmente comprende: obtener un modelo 3D del compuesto de ensayo actualizado; basándose en un segundo compuesto de ensayo; emparejar el modelo 3D del compuesto de ensayo actualizado con la superficie unida por el subconjunto de aminoácidos seleccionado; e identificar, en un monitor de ordenador, los puntos de contacto identificados entre el subconjunto de aminoácidos seleccionado de la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo actualizado.

81. El medio de almacenamiento informático del párrafo 80, que adicionalmente comprende: determinar una cantidad de puntos de contacto entre la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo actualizado; determinar un tipo de enlace para cada punto de contacto entre la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo actualizado; y registrar una nueva tasa de afinidad basándose en la cantidad de puntos de contacto y un agregado de los tipos de enlace para cada punto de contacto entre la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo actualizado.

82. El medio de almacenamiento informático del párrafo 81, que adicionalmente comprende: comparar la tasa de afinidad actualizada con la nueva tasa de afinidad, para determinar si el compuesto de ensayo o el segundo compuesto de ensayo tiene una tasa de afinidad más alta.

83. El medio de almacenamiento informático de uno cualquiera de los párrafos 80-82, en el que el segundo compuesto de ensayo es una variante del compuesto de ensayo.

84. El medio de almacenamiento informático de uno cualquiera de los párrafos 74-83, que adicionalmente comprende mostrar los puntos de contacto en un monitor de ordenador.

85. El medio de almacenamiento informático de uno cualquiera de los párrafos 78-84, que adicionalmente comprende modificar el péptido para aumentar la cantidad de puntos de contacto con el subconjunto de aminoácidos seleccionado o aumentar la fuerza del enlace entre los aminoácidos del péptido y el subconjunto de aminoácidos seleccionado.

86. Un procedimiento de comparación de un compuesto de ensayo para seleccionar puntos tridimensionales en una proteína de domino 1 de Kunitz (KD1) del TFPI, comprendiendo el procedimiento: crear, en una memoria de un ordenador, una estructura proteica para la proteína KD1; determinar, en un procesador del ordenador, un modelo tridimensional de un subconjunto de aminoácidos seleccionado en la proteína KD1, en el que el subconjunto de aminoácidos seleccionado comprende Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ile55; determinar, en el procesador del ordenador, un modelo tridimensional de un compuesto de ensayo; ajustar el modelo 3D del compuesto de ensayo con el modelo 3D del subconjunto de aminoácidos seleccionado en el procesador del ordenador; y generar, en el procesador del ordenador, una afinidad del compuesto de ensayo para el subconjunto de aminoácidos seleccionado; en el que la afinidad se basa en la cantidad de aminoácidos en el subconjunto en contacto con el compuesto de ensayo y en una fuerza de enlace en cada punto de contacto.

87. El procedimiento del párrafo 86, en el que el subconjunto de aminoácidos seleccionado comprende Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ile38, Ile46, Phe47 e Ile55.

88. El procedimiento del párrafo 86, en el que el subconjunto de aminoácidos seleccionado comprende Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ala37, Ile38, Phe44, Ile46, Phe47 e Ile55.

89. El procedimiento de uno cualquiera de los párrafos 86-88, que adicionalmente comprende: mostrar una representación 3D del ajuste entre el compuesto de ensayo y el modelo 3D del subconjunto de aminoácidos seleccionado.

90. El procedimiento de uno cualquiera de los párrafos 86-89, que adicionalmente comprende: repetir las etapas del párrafo 86 para una pluralidad de compuestos de ensayo, y almacenar las afinidades respectivas para cada una de la pluralidad de los compuestos de ensayo.

91. Un medio de almacenamiento informático que tiene instrucciones ejecutables por ordenador que, cuando se ejecutan en el procesador de un ordenador, implementa un procedimiento de comparación de un péptido con puntos tridimensionales (3D) seleccionados en una proteína de domino 1 de Kunitz (KD1) del TFPI, comprendiendo el procedimiento: crear una estructura proteica para la proteína KD1; determinar un modelo de tridimensional de un subconjunto de aminoácidos seleccionado en la proteína KD1, en el que el subconjunto de aminoácidos comprende Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ile55; determinar un modelo tridimensional de un péptido; ajustar el modelo 3D del péptido con el modelo 3D del subconjunto de aminoácidos seleccionado; y generar una afinidad del péptido para el subconjunto de aminoácidos seleccionado, en el que la afinidad se basa en la cantidad de aminoácidos en el subconjunto en contacto el péptido y en una fuerza de enlace en cada punto de contacto.

92. El medio de almacenamiento informático del párrafo 91, en el que el subconjunto de aminoácidos seleccionado comprende Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ile38, Ile46, Phe47 e Ile55.

93. El medio de almacenamiento informático del párrafo 91, en el que el subconjunto de aminoácidos seleccionado comprende Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ala37, Ile38, Phe44, Ile46, Phe47 e Ile55.

Descripción de las figuras

La Figura 1 es una ilustración de la cascada de la coagulación sanguínea.

La Figura 2 es una ilustración de la estructura secundaria del Inhibidor 1 de la Ruta del Factor Tisular.

La Figura 3 es una ilustración de la formación de un complejo cuaternario que comprende Factor Tisular, Factor Xa (FXa), Factor VIIa (FVIIa) y TFPI.

La Figura 4 es un listado de secuencias de aminoácidos de diversos péptidos inhibidores del TFPI que representa sustituciones de aminoácidos (en negrita y subrayado) en referencia al péptido JBT0293.

La Figura 5 es una ilustración de la selección de péptidos inhibidores del TFPI por presentación de ARNm.

La Figura 6A es una ilustración del ensayo ELISA de unión de CE_{50} y la Figura 6B es una ilustración del ELISA de CI_{50} descrito en el Ejemplo 1.

La Figura 7 es una curva del ensayo ELISA de unión que compara el % de DO (eje y) y la concentración [nM] (eje x) del péptido JBT0132 biotinilado.

Las Figuras 8A-8D son curvas del ensayo ELISA de competición que comparan el % de DO (eje y) y la concentración [nM] (eje x) de los péptidos ejemplares de la divulgación.

Las Figuras 9A y 9B son sensogramas que representan UR (eje X) frente al tiempo en segundos (eje x) para los péptidos JBT0120 y JBT0132.

Las Figuras 10A y 10B son sensogramas que representan UR (eje X) frente al tiempo en segundos (eje x) para la interacción del péptido JBT0120 con el Inhibidor 1 de la Ruta de Factor Tisular y el Inhibidor 2 de la Ruta de Factor Tisular.

Las Figuras 11A y 11B son gráficos que comparan la cantidad de trombina generada (nM) (eje x) y el tiempo en minutos (eje x) de los péptidos JBT0120 y JBT0132 en un ensayo basado en plasma.

Las Figuras 12-18 tablas de listas de las secuencias de aminoácidos de diversos péptidos inhibidores del TFPI; el valor de CE_{50} y el porcentaje de inhibición de TFPI observados en el ensayo de inhibición de FXa; el valor de CE_{50} y el porcentaje de inhibición del TFPI observados en el ensayo de inhibición de tenasa extrínseca; y actividades equivalentes de FEIBA, Factor VIII (FVIII) Immunate, o Factor IX (FIX) (mU/ml) en ensayos basados

en plasma. “*” significa controles negativos.

Las Figuras 19-21 son tablas de listas de los resultados del análisis BIAcore de diversos péptidos de unión al TFPI. “*” significa controles negativos.

Las Figuras 22-30 son tablas de listas de las secuencias de aminoácidos de diversos péptidos de unión al TFPI; el valor de CE_{50} y el porcentaje de inhibición de TFPI observados en el ensayo de inhibición de FXa; el valor de CE_{50} y el porcentaje de inhibición del TFPI observados en el ensayo de inhibición de tenasa extrínseca; y actividades equivalentes de FEIBA, FVIII Immunate o FIX (mU/ml) en ensayos basados en plasma. “*” significa controles negativos.

La Figura 31 es un gráfico que compara una característica farmacocinética (concentración de péptido (eje y) frente a tiempo después de la administración (eje x)) de un péptido de unión al TFPI PEGilado con la característica farmacocinética del mismo péptido sin PEG. Los péptidos se administraron por vía intravenosa a ratones C57B16 a una dosis de 10 mg/kg. Se analizaron tres muestras biológicas para determinar la presencia de péptido en cada momento.

Las Figuras 32-39 son tablas de listas de las secuencias de aminoácidos y los valores de CI_{50} o CE_{50} de diversos péptidos de la invención. “*” significa controles negativos.

La Figura 40 es un gráfico que ilustra una característica farmacocinética (concentración de péptido (nM) (eje x) frente a tiempo después de la administración (minutos) (eje x)) de un péptido de unión al TFPI PEGilado después de administración subcutánea a ratones a una dosis de 10 mg/kg.

La Figura 41 es un gráfico que correlaciona la cantidad trombina generada (nM) (eje y) con el tiempo (minutos) (eje x) para el péptido JBT1855 en un ensayo basado en plasma de un paciente con hemofilia A.

La Figura 42 es un gráfico que ilustra la cantidad de pérdida de sangre (μl; eje y) observada después de un corte de uña (*nail-clip*) en ratones tratados con JBT 1855 (administración intravenosa o subcutánea), con anticuerpo anti TFPI (administración intravenosa) o con vehículo (administración intravenosa) (eje x).

La Figura 43 es un gráfico que representa los restos de aminoácido de TFPI160 (eje x) frente a las diferencias de desplazamiento químico de señales HSQC para el TFPI160 libre y el TFPI160 unido a JBT0303 (eje y).

La Figura 44 es un modelo en cinta de la estructura secundaria del TFPI que ilustra regiones de cambios de desplazamiento químico de señales HSQC cuando TFPI160 forma complejo con JBT0303 en comparación con TFPI160 sin formar complejo (libre).

La Figura 45 es un gráfico que representa los restos de aminoácido de TFPI160 (eje x) frente a las diferencias de desplazamiento químico de señales HSQC para TFPI160 libre y TFPI160 unido a JBT0122 (eje y).

La Figura 46 es un modelo en cinta de la estructura secundaria de la proteína TFPI que ilustra regiones de cambios de desplazamiento químico de señales HSQC cuando TFPI160 forma complejo con JBT0122 en comparación con TFPI160 sin formar complejo (libre).

La Figura 47 es una tabla que enumera las asignaciones para el carbono carbonilo (C), el carbono alfa (CA), el carbono beta (CB), el protón amida (H) y el nitrógeno amida (N) de JBT0788 basándose en espectros HSQC, HNCACB, HNCA, HNCO y HNN.

La Figura 48 es un modelo en cinta de la estructura secundaria de BT0788 libre.

La Figura 49 es una tabla que enumera las asignaciones para el carbono carbonilo (C), el carbono alfa (CA), el carbono beta (CB), el protón amida (H) y el nitrógeno amida (N) de JBT0788 formando complejo con TFPI160 basándose en espectros HSQC, HNCACB, HNCA, HCCOCA y HNCO.

La Figura 50 es un modelo en cinta de la estructura secundaria de JBT0788 cuando forma complejo con TFPI160.

La Figura 51 es una tabla de listados de asignaciones para el carbono carbonilo (C), el carbono alfa (CA), el carbono beta (CB), el protón amida (H) y el nitrógeno amida (N) de JBT0616 basándose en espectros HSQC, HNCO, HNCA y HNCOCA.

La Figura 52 es un modelo en cinta de la estructura secundaria de JBT0616 libre.

La Figura 53 es una tabla que enumera las asignaciones para el carbono carbonilo (C), el carbono alfa (CA), el carbono beta (CB), el protón amida (H) y el nitrógeno amida (N) de JBT0616 formando complejo con TFPI160 basándose en espectros HSQC, HNCO, HNCA y HNCOCA.

La Figura 54 es un modelo en cinta de la estructura secundaria de JBT0616 cuando forma complejo con TFPI160.

La Figura 55 es una estructura en cinta del modelo mejor minimizado energéticamente de KD1 (restos 22-79) formando complejo con JBT0303 con los restos propuestos para activar la interacción proteína-proteína mostrado como barras. Los restos en cursiva y subrayados pertenecen a JBT0303; los otros restos pertenecen al KD1 del TFPI.

La Figura 56 es un tromboelastograma rotatorio que correlaciona la elasticidad de la muestra (mm) con el tiempo en segundos (s) para JBT2317.

La Figura 57 es un tromboelastograma rotatorio que correlaciona la elasticidad de la muestra (mm) con el tiempo en segundos (s) para JBT2329.

La Figura 58 es una ilustración de un dispositivo informático.

La Figura 59 es una ilustración de un modelo tridimensional (3D) de una proteína KD1.

La Figura 60 es una ilustración de un modelo 3D de un péptido que se une al TFPI.

La Figura 61 es una ilustración de un procedimiento de modelado de interacción entre proteína y péptido.

La Figura 62 es una tabla que enumera las secuencias de aminoácidos y los valores CI_{50} o CE_{50} de diversos péptidos de la invención. La designación “n.a.” significa “no analizado”. Se obtuvieron datos de curva de progresión utilizando el ensayo de inhibición FXa descrito en el Ejemplo 3 con el TFPI de longitud completa humano recombinante. La concentración del ensayo de curva de progresión fue de 0,0025 % (en el tampón de dilución peptídico se utilizó Tween80 al 0,1 %).

La Figura 63 es un gráfico que correlaciona la concentración de los péptidos JBT2325-JBT2329 (nM) (eje y) con el tiempo, después de administración intravenosa (horas) (eje x). Los péptidos que comprendían fracciones de PEG de peso más alto, mostraron una semivida *in vivo* prolongada en ratones. Cada momento se representa por la media de tres muestras independientes, cuantificado por ELISA.

Las Figuras 64A-64C son gráficos que correlacionan la concentración de los péptidos JBT2401, JBT2404 y JBT2410 (nM) (eje y) con el tiempo después de administración intravenosa (horas) (eje x). Cada momento se representa por la media de tres muestras independientes, cuantificado por ELISA. Los círculos negros simbolizan datos de administración intravenosa, los triángulos negros simbolizan datos de adminstración subcutánea.

La Figura 65 es una tabla que enumera las secuencias de aminoácidos de diversos péptidos de la invención.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona péptidos que se unen al Inhibidor 1 de la Ruta del Factor Tisular y, en algunos casos, bloquea la actividad inhibidora del Inhibidor 1 de la Ruta del Factor Tisular (en el presente documento denominado TFPI) dentro de la cascada de coagulación sanguínea. Después de una lesión vascular, el Factor Tisular (TF) forma un complejo con el Factor VIIa para formar el “complejo extrínseco” o el “complejo tenasa extrínseca” que activa los Factores IX y X (Figura 1). El TFPI es el principal regulador natural de la actividad del complejo extrínseco TF/FVIIa y por extensión, desempeña una función en el control de la generación de trombina (Panteleev y col., Eur. J. Biochem., 249, 2016-2031 (2002)). El TFPI es un inhibidor de serina proteasa de 43 kDa que comprende tres dominios inhibidores de tipo Kunitz (Figura 2). El dominio 1 de Kunitz del TFPI se une a al FVIIa y el dominio 2 de Kunitz se une al FXa, lo que permite que el inhibidor forme un complejo cuaternario FXa-TFPI-FVIIa-TF que bloquea la actividad del complejo extrínseco TF/FVIIa (Figura 3). La unión de FXa con TFPI también regula negativamente la ruta común de la cascada de coagulación, durante la cual el FXa convierte la protrombina en trombina (Audu y col., Anesth. Analg., 103(4), 841-845 (2006)). La invención proporciona, por ejemplo, péptidos inhibidores del TFPI que bloquean la acción inhibidora del TFPI en la cascada de coagulación sanguínea, potenciando de este modo la formación de trombina.

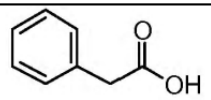
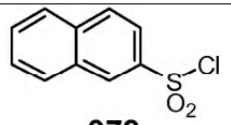
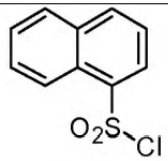
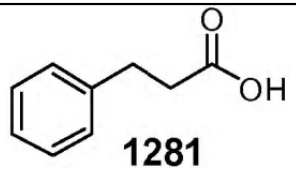
En el presente documento se proporcionan las secuencias de aminoácidos de diversos péptidos que se unen al TFPI. En la Tabla 1 se exponen aminoácidos convencionales identificados de acuerdo con sus códigos convencionales de una letra o de tres letras.

TABLA 1

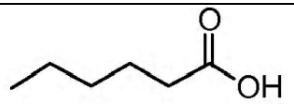
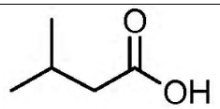
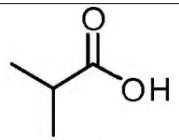
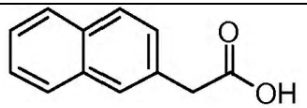
Código de 3 letras	Código de 1 letra	Aminoácidos
Ala	A	Alanina
Cys	C	Cisteína
Asp	D	Ácido aspártico
Glu	E	Ácido glutámico
Fe	F	Fenilalanina
Gly	G	Glicina
His	H	Histidina
Ile	I	Isoleucina
Lys	K	Lisina
Leu	L	Leucina
Met	M	Metionina
Asn	N	Asparagina
Pro	P	Prolina
Gln	Q	Glutamina
Arg	R	Arginina
Ser	S	Serina
Thr	T	Treonina
Val	V	Valina
Trp	W	Triptófano
Tyr	Y	Tirosina

En la Tabla 2 se encuentran ejemplos de aminoácidos no convencionales y bloques de construcciones de péptidos adicionales de acuerdo con un código de tres letras (con la excepción de Ttds y Dopa, que son abreviaturas comunes de cuatro letras). En la Tabla 2 también se enumeran bloques de construcción adicionales designados por tres, cuatro o siete designaciones de números/letras o abreviaturas. Las estructuras de algunos bloques de construcción se representan con un reactivo ejemplar para introducir el bloque de construcción en un péptido (por ejemplo, la estructura proporcionada por 2-naftil sulfonilo comprende un cloruro).

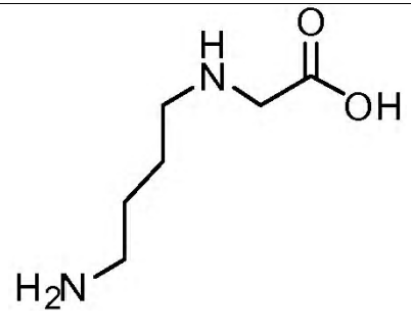
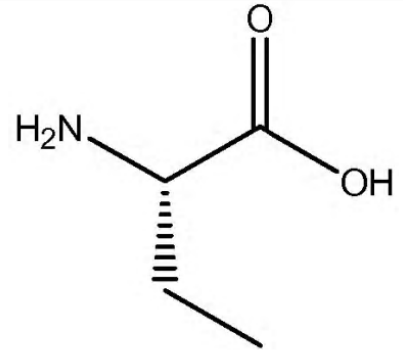
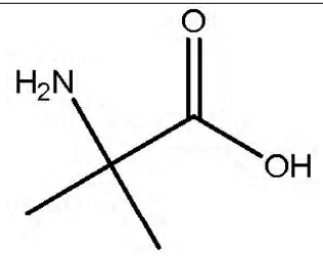
TABLA 2

Nombre	Abreviatura	Estructura
Fenil acetilo	374	 **374**
2-Naftil sulfonilo	972	 **972**
1-Naftil sulfonilo	973	 **973**
3-Fenil propionilo	1281	 **1281**

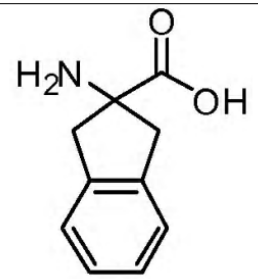
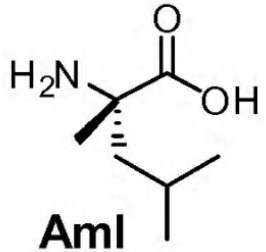
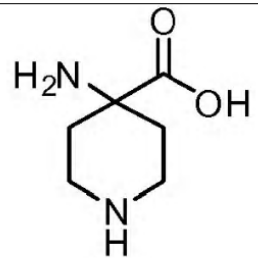
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
Hexanoilo	1525	 **1525**
3-Metil butanoilo	3067	 **3067**
2-Metil propinoilo	4635	 **4635**
2-(Naft-2-il) acetilo	5963	 **5963**

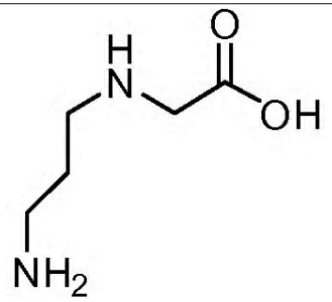
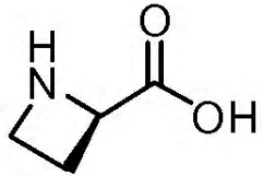
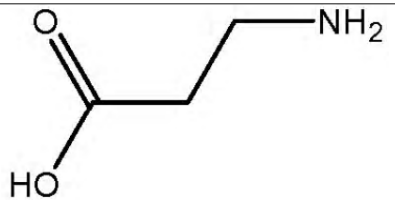
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
N-(4-aminobutil)-glicina	Abg	
Ácido 2-aminobutírico	Abu	
Ácido 2-Amino-isobutírico	Aib	

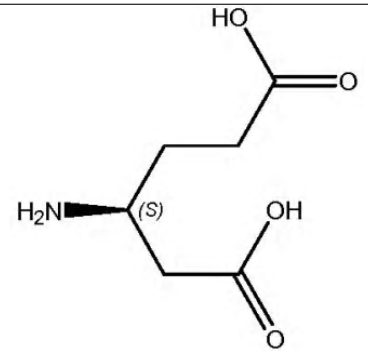
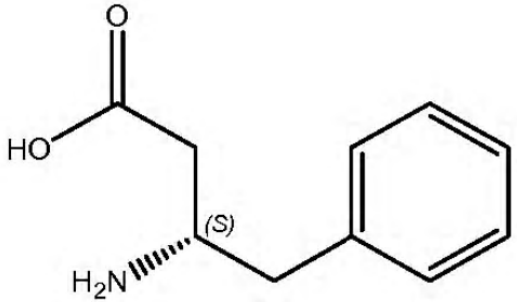
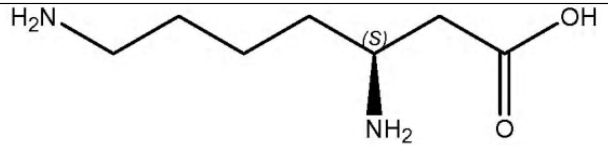
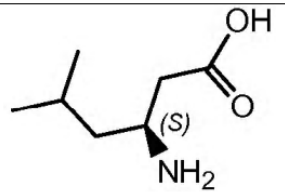
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
Ácido 2-Aminoindano-2-carboxílico	Aic	 Aic
L-alfa-Metil leucina	Aml	 Aml
Ácido 1-Amino-(4-N-piperidinil)carboxílico	Apc	

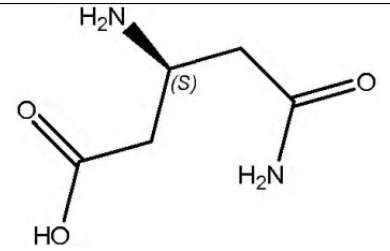
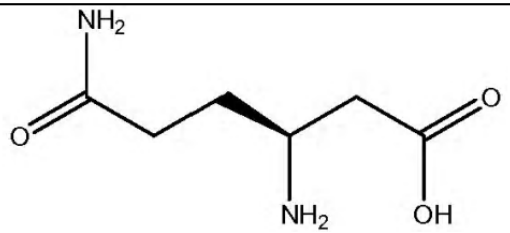
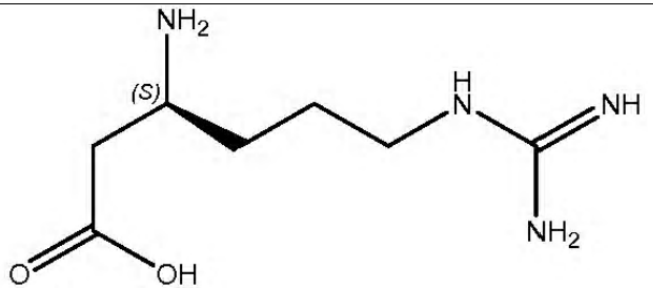
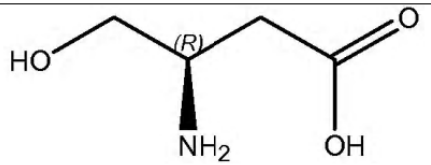
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
N-(4-aminopropil)-glicina	Apg	
Ácido D-Azetidin-2-carboxílico	aze	
β-Alanina	Bal	

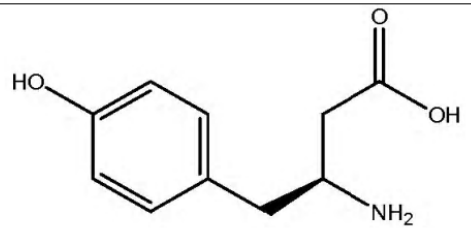
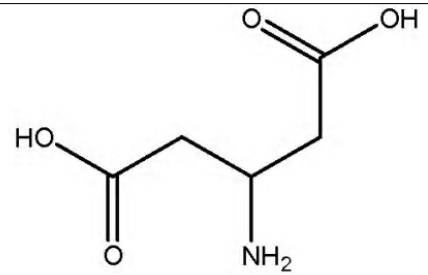
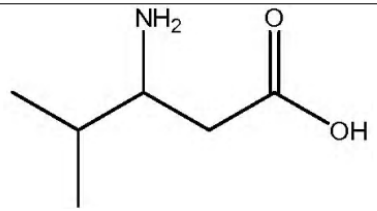
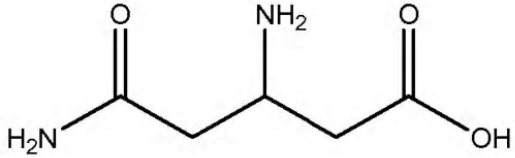
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
Ácido β-Homoglutámico	Bhe	
β-Homofenilalanina	Bhf	
β-Homolisina	Bhk	
β-Homoleucina	Bhl	

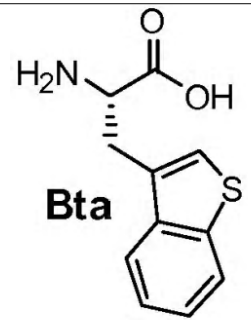
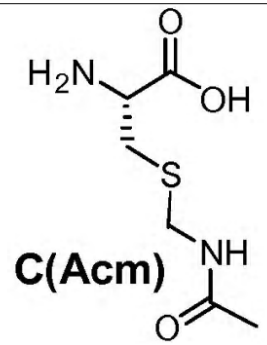
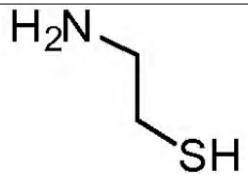
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
β-Homoasparagina	Bhn	
β-Homoglutamina	Bhq	
β-Homoarginina	Bhr	
β-Homoserina	Bhs	

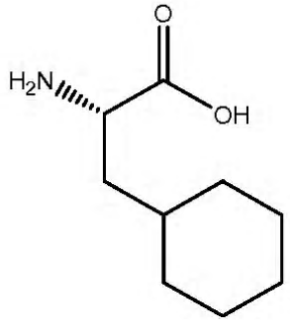
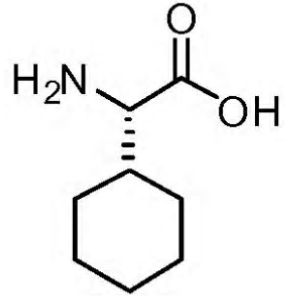
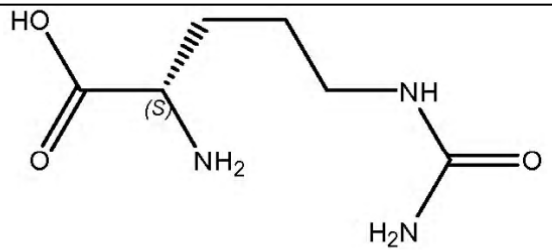
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
β-Homotirosina	Bhy	
ácido β-homoaspártico	Bhd	
β-Homovalina	Bhv, Btl	
β-Homoasparagina	Bhn, Btq	

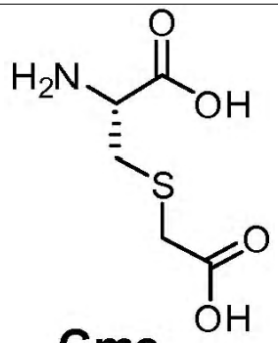
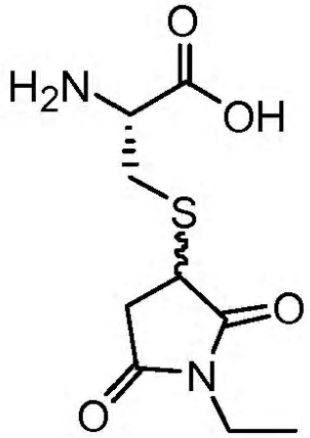
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
L-3-Benzotienilalanina	Bta	
Ácido 3-(Acetilamino-metilsulfanil)-2-amino-propionico	C(Acm)	
Aminoetiltiol	Cea	

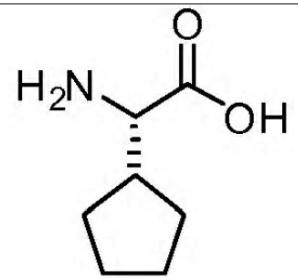
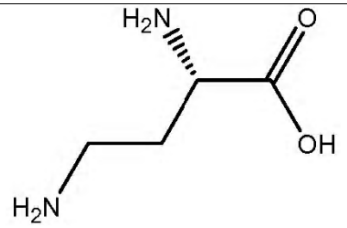
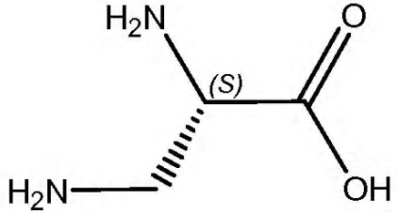
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
(S)-Ciclohexilalanina	Cha	
L-Ciclohexilglicina	Chg	
(S)-Citrulina	Cit	

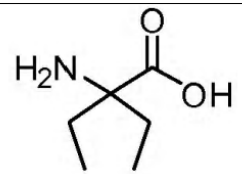
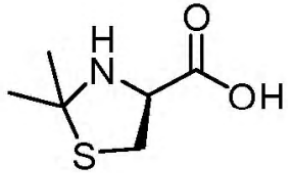
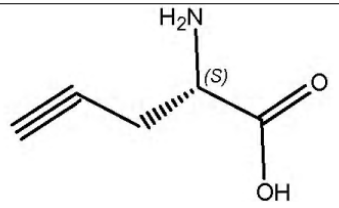
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
Carboximetilen cisteína	Cmc	 Cmc
N-etilmaleiimido cisteína	C(NEM)	

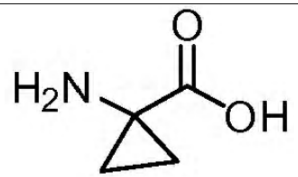
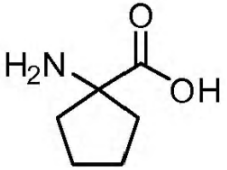
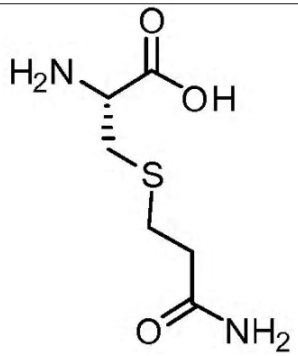
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
L-Ciclopentilglicina	Cpq	
Ácido (S)-2,4-diaminobutírico	Dab	
Ácido (S)-diaminopropiónico	Dap	

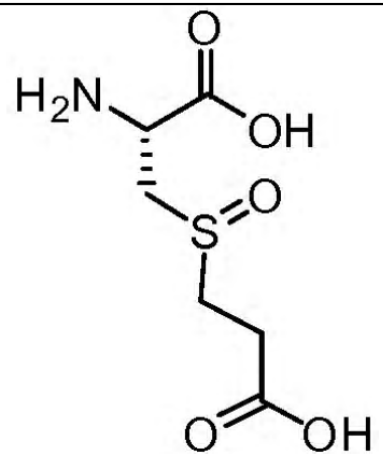
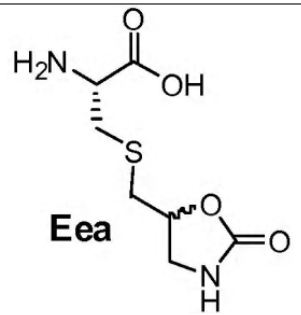
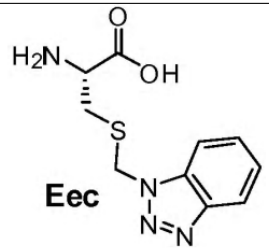
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
alfa,alfa-dietilglicina	Deg	 Deg
Ácido 5,5-Dimetil-D-tiazolidin-4-carboxílico	dtc	
3,4-Dihidroxifenilalanina	Dopa	Dopa
(S)-2-Propargilglicina	Eag	

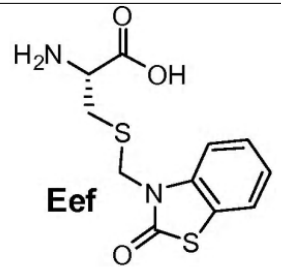
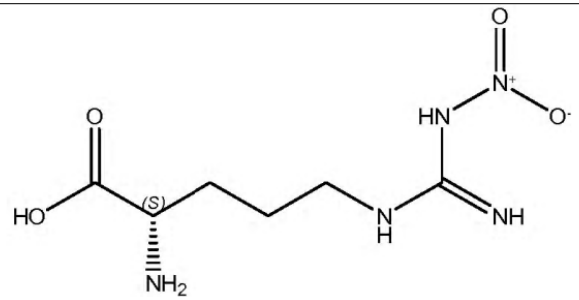
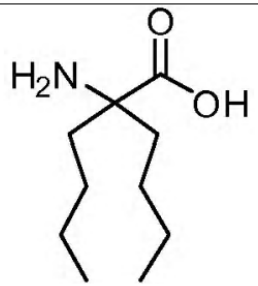
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
Ácido 1-Amino-ciclopropan-1-carboxílico	Ebc	
Ácido 1-Amino-ciclopentan-1-carboxílico	Eca	
Cys(ácido 3-propionico amida)	Ecl	

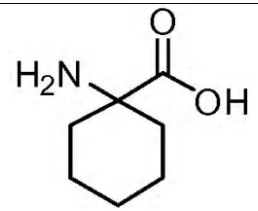
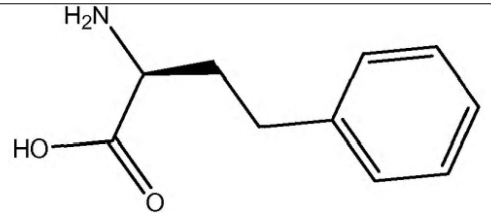
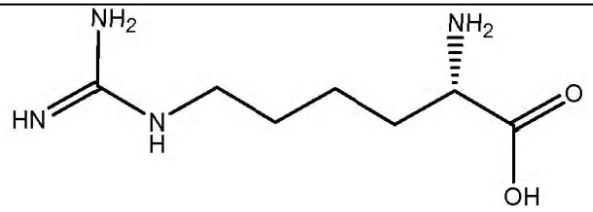
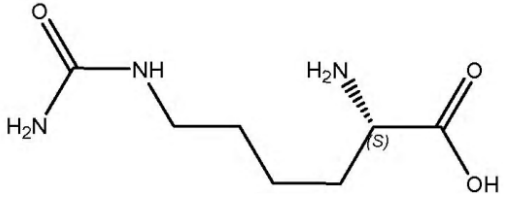
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
Sulfóxido de Carboxietilcisteína	Ede(O)	
Cys(5-metilen-2-oxazolidinona)	Eea	
Cys(1-metilen-1H-benzotriazol)	Eec	

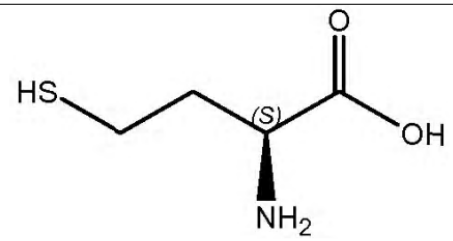
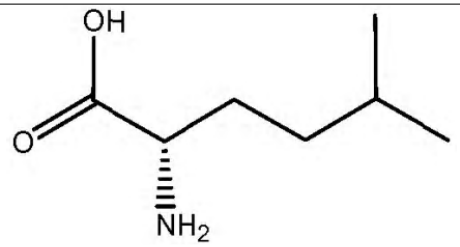
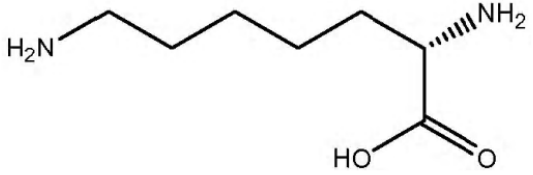
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
Cys(3-metilen-2-benzotiazolinona)	Eef	
(S)-N(omega)-nitro-arginina	Eew	
alfa, alfa-Dibutilglicina	Egt	

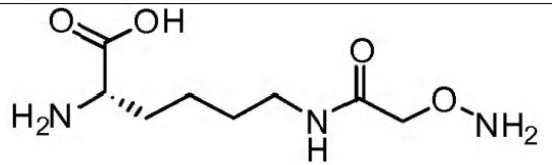
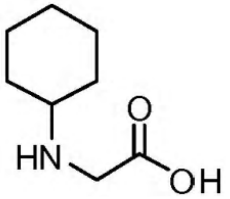
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
Ácido 1-amino-ciclohexan-1-carboxílico	Egz	
L-homofenilalanina	Hfe	
(S)-Homo-arginina	Har	
(S)-Homo-citrulina	Hci	

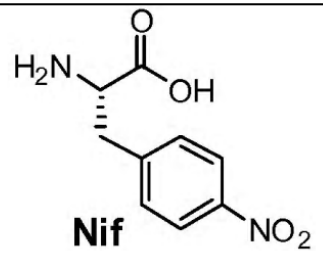
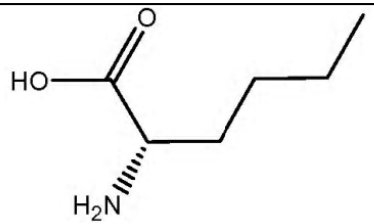
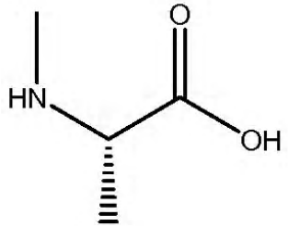
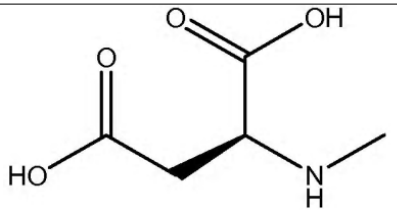
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
(S)-Homo-cisteína	Hcy	
D-Homo-cisteína	hcy	
Ácido (S)-2-amino-5-metil-hexanoico	Hle	
(S)-Homo-lisina	Hly	

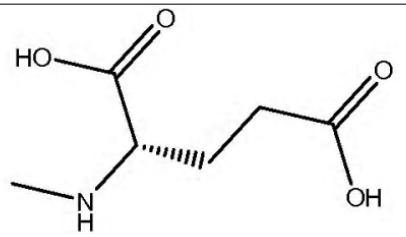
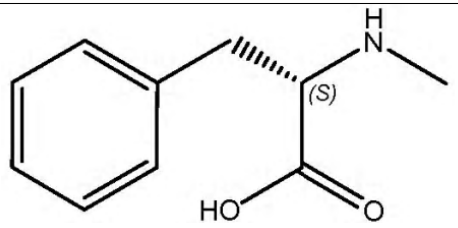
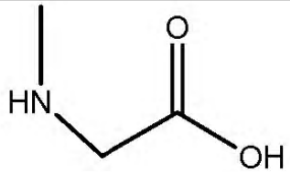
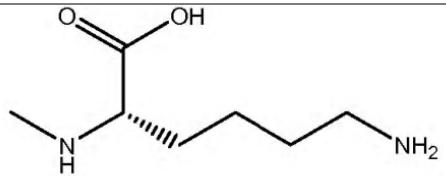
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
Ácido 2-Amino-6-(2-aminooxi-acetilamin)-hexanoico	K(AOA)	
1-Naftilalanina	1Ni	
2-Naftilalanina	2Ni	
N-(ciclohexil)-glicina	Ncg	

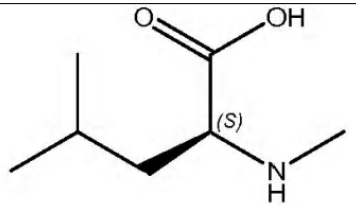
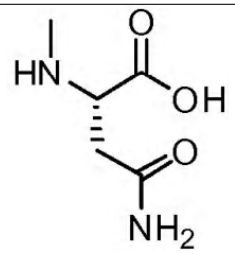
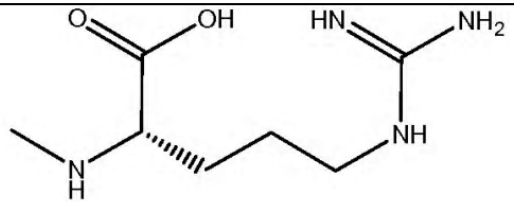
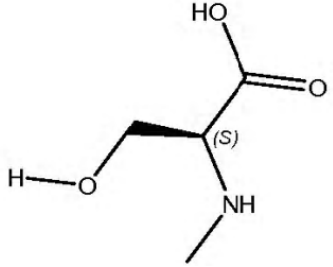
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
4-Nitrofenil alanina	Nif	
(S)-Norleucina	Nle	
(S)-*N*-Metilalanina	Nma	
Ácido (S)-*N*-Metil-Aspártico	Nmd	

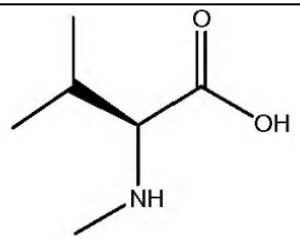
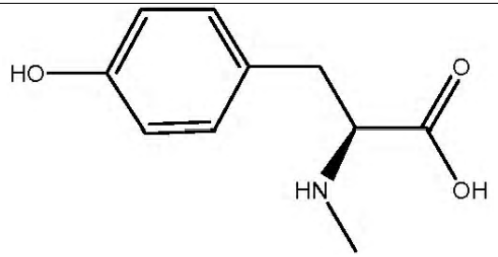
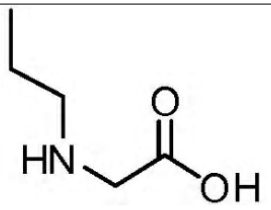
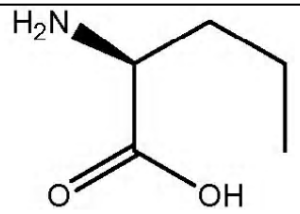
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
Ácido (S)-*N*-Metil-glutámico	Nme	
(S)-*N*-Metil-fenilalanina	Nmf	
N-Metil-glicina	Nmg	
(S)-*N*-Metil-lisina	Nmk	

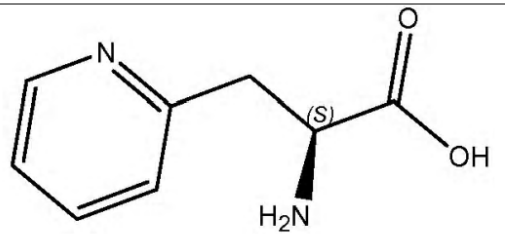
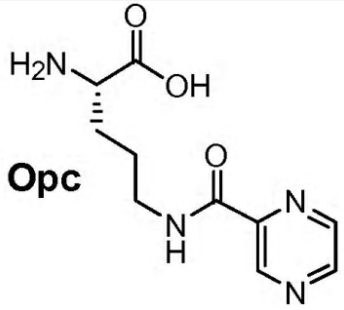
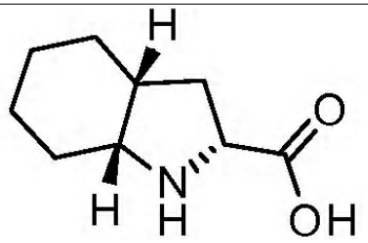
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
(S)-*N*-Metil-leucina	Nml	
N-Metil-asparagina	Nmn	
(S)-*N*-Metil-arginina	Nmr	
(S)-*N*-Metil-serina	Nms	

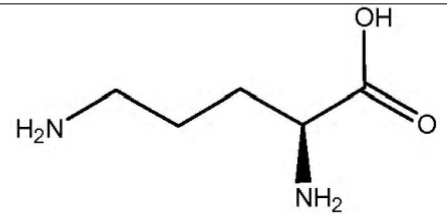
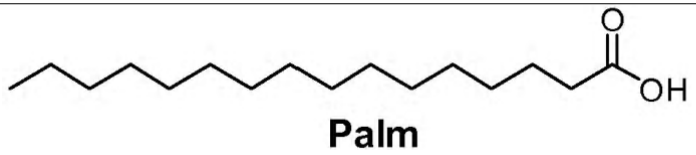
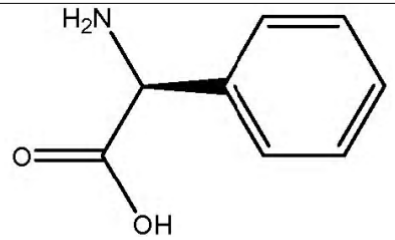
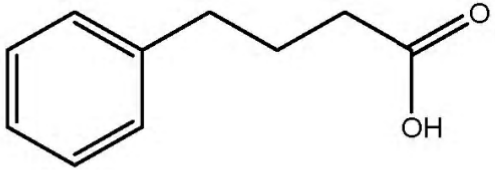
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
(S)-*N*-Metil-valina	Nmv	
(S)-*N*-Metil-tirosina	Nmy	
N-propil glicina	NpropilG	
Ácido (S)-2-Amino-pentanoio	Nva	

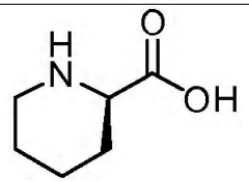
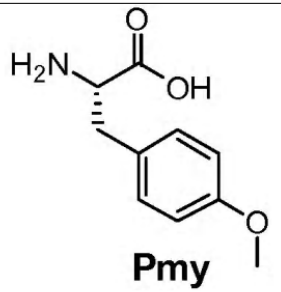
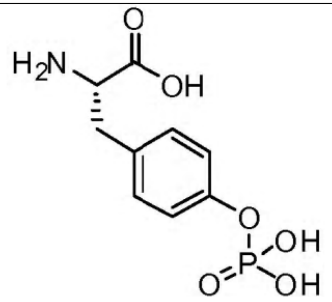
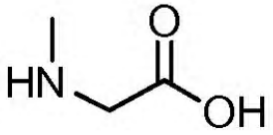
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
(S)-2-Piridil-alanina	Opa	
Ornitina-(pirazin-carboxilato)	Opc	
Ácido D-Octahidroindol-2-carboxílico	oic	

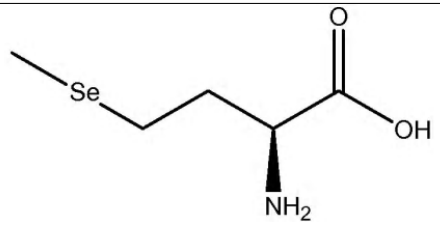
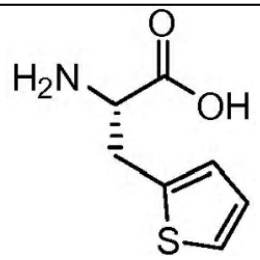
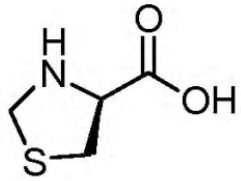
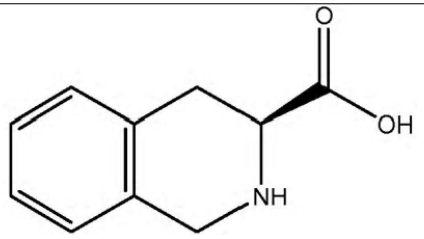
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
(S)-Ornitina	Orn	
Palmitoílo	Palm	 **Palm**
L-Fenilglicina	Phg	
Ácido 4-Fenil-butírico	PhPrCO	
Polietilenglicol	PEG	

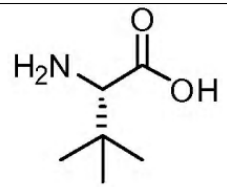
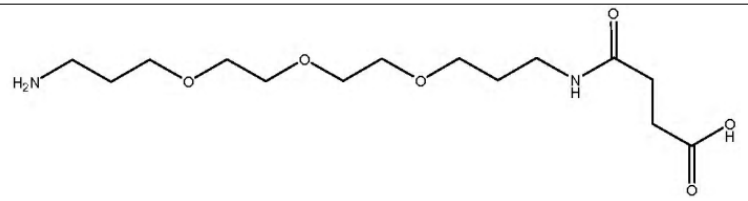
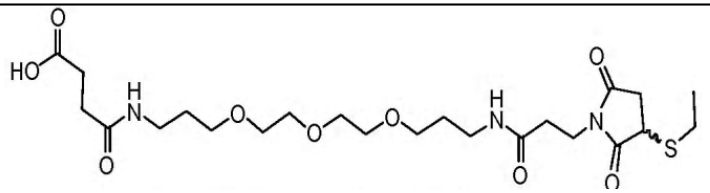
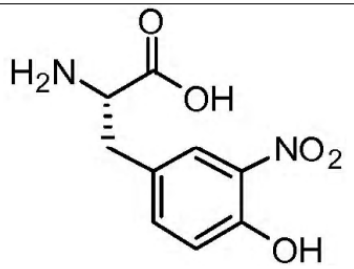
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
Ácido D-Pipecólico	pip	
L-Tirosin(O-Metil)-OH	Pmy	 Pmy
L-Fosfotirosina	Ply	
N-Metilglicina	Sar	

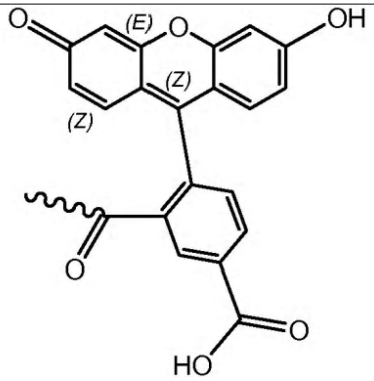
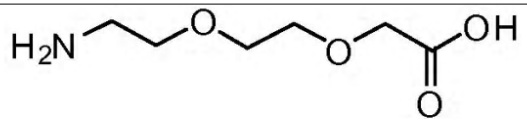
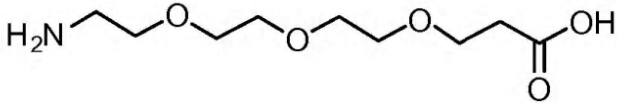
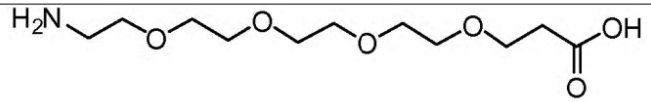
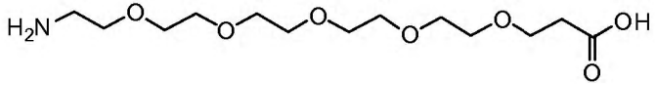
(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
Selenometionina	Sem	
L-2-Tienilalanina	Thi	
Ácido D-tiazolidin-4-carboxílico	thz	
Ácido 1,2,3,4-L-tetrahidroisoquinolincarboxílico	Tic	

(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
L-alfa-*t*-Butilglicina	Tle	 **Tle**
Ácido (13-Amino-4,7,10-trioxatridecail)-succinámico	Ttds	
Ttds-Maleimidopropionil(EtSH))		 Ttds-Maleimidopropionil(EtsH)
3-Nitro-L-tirosina	Tym	

(continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura
Carboxifluoresceína	FAM	
Ácido [2-(2-Amino-etoxi)-etoxi]-acético	FA03202	
Ácido 3-{2-[2-(2-Amino-etoxi)-etoxi]-etoxi}-propiónico	FA19203	
Ácido 3-(2-{2-[2-(2-Amino-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-propiónico	FA19204	
Ácido 3-[2-(2-{2-[2-(2-Aminoetoxi)-etoxi]-metoxi}-etoxi)-etoxi]-propiónico	FA19205	

Las secuencias de aminoácidos de los péptidos proporcionados en el presente documento se representan en formato típico de secuencia peptídica, como podrá entender el experto habitual en la materia. Por ejemplo, el código de tres letras o el código de una letra de un aminoácido convencional, o el código de tres, cuatro o siete números/letras de bloques de construcción adicionales, indica la presencia del aminoácido o bloque de construcción en una posición específica dentro de la secuencia peptídica. En la secuencia, el código de cada aminoácido no convencional o bloque de construcción está conectado por un guion con el código del siguiente y/o anterior aminoácido o bloque de construcción. Los aminoácidos adyacentes están conectados por un enlace químico (típicamente un enlace amida). La formación del enlace químico elimina un grupo hidroxilo del grupo 1-carboxilo del aminoácido cuando este se localiza a la izquierda del aminoácido adyacente (por ejemplo, aminoácido Hle adyacente), y elimina un hidrógeno del grupo amino del aminoácido cuando este se localiza sobre la derecha del aminoácido adyacente (por ejemplo, aminoácido adyacente Hle). Se entiende que las dos modificaciones pueden aplicarse al mismo aminoácido y la aplicación a aminoácidos convencionales adyacentes presentes en las secuencias de aminoácidos se ilustra explícitamente sin guiones. Cuando un aminoácido contiene más de un grupo amino y/o grupo carboxilo en la cadena lateral de aminoácidos, el grupo 2 o 3 amino y/o el grupo 1-carboxilo generalmente se utilizan para la formación de enlaces peptídicos. Para aminoácidos no convencionales, se utilizó un código de 3 letras en el que la primera letra indica la estereoquímica del átomo C-α. Por ejemplo, una primera letra en mayúscula indica que la forma L del aminoácido está presente en la secuencia peptídica, mientras que una primera letra en minúscula indica que la forma D del aminoácido correspondiente está presente en la secuencia peptídica. Cuando se utiliza el código de una letra, una letra minúscula representa un D-aminoácido, mientras que una letra en mayúscula representa un L-aminoácido. A menos que se indique lo contrario, en el presente documento, las secuencias de aminoácidos se presentan en la dirección del N terminal al C terminal.

El extremo C de diversas secuencias peptídicas que se unen al TFPI, descritas en el presente documento, se ilustran explícitamente por inclusión de un OH, NH_2, o una abreviatura para una amina de terminación específica, unido al código de aminoácido C terminal mediante un guion. El extremo N de diversos péptidos descritos en el presente documento se ilustran explícitamente por inclusión de un hidrógeno (para un extremo N libre), o una abreviatura para un ácido carboxílico de terminación específico u otro grupo químico unido al código de aminoácido N terminal mediante un guion.

La divulgación incluye adicionalmente péptidos que comprenden la secuencia de aminoácidos $X_3X_4X_5$-F-X_7-NVF-$X_{11}X_{12}$-GY$X_{15}X_{16}$-RLRAK-X_{22} (SEQ ID NO: 2), en la que X_3 es Y o F; X_4 es Q o S; X_5 es N o S; X_7 es K, N, o Q; X_{11} es V, A, S o T; X_{12} es F, A, D, L, Q, S, o Y; X_{15} es F, K o Y; X_{16} es E o D; y X_{22} es L o N.

Además, la divulgación proporciona un péptido que se une al TFPI, en el que el péptido comprende la estructura de fórmula (I): X1001-X1002-X1003-X1004-X1005-X1006-X1007-X1008-X1009-X1010-X1011-X1012-X1013-X1014-X1015-X1016-X1017-X1018-X1019-X1020 (SEQ ID NO: 3116). En la fórmula (I),

X1001 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Bhf, C, D, F, G, H, I, K, L, M, N, Nmf, Q, R, T, V, W, e Y;

X1002 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en G, K, y Q;

X1003 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, Bhs, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, e Y;

X1004 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en, A, Aib, Bhk, C, D, E, F, G, H, I, K, k, L, M, N, Nmk, P, Q, R, S, T, V, W, e Y;

X1005 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en a, A, Aib, Bal, C, D, d, E, F, G, H, K, k, L, M, N, Nmg, p, Q, R, S, T, V, W, e Y;

X1006 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, Btq, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S T, V, W, e Y;

X1007 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, F, G, I, K, L, Nmv, P, Q, S, V, W, e Y;

X1008 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, H, K, W, e Y;

X1009 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, f, I, K, S, T, y V;

X1010 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Nmf, P, Q, R, S, T, V, W, e Y;

X1011 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Aib, C, K, G, y Nmg;

X1012 es Y;

X1013 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, E, F, G, H, K, L, M, Q, R, W e Y;

X1014 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, Bhe, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W e Y;

X1015 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en (omega-metil)-R, D, E, K, y R;

X1016 es L;

X1017 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en (omega-metil)-R, A, Aib, Bhr, C, Cha, Cit, D, Dab, Dap, E, Eag, Eew, F, G, H, Har, Hci, Hle, I, K, L, M, N, Nle, Nva, Opa, Orn, Q, R, S, T, V, W, e Y;

X1018 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Bal, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, e Y; y

X1019 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Bhk, K, R, y V. X1020 está presente o ausente en la fórmula (I) (es decir, en algunos casos, el péptido de la invención comprende la estructura X1001-X1002-X1003-X1004-X1005-X1006-X1007-X1008-X1010-X1011-X1012-X1013-X1014-X1015-X1016-X1017-X1018-X1019 (SEQ ID NO: 3116)). Cuando X1020 está presente, este es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Aib, Bhl, C, F, G, H, I, K, L, Nml, Q, R, S, T, V, W e Y.

Por ejemplo, el péptido de la divulgación comprende la estructura de fórmula (I) en la que X1001 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en C, F, I, K, L, Nmf, V, M, W, e Y; X1002 es Q; X1003 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, D, E, H, K, M, I, N, Q, R, S, T, y V; X1004 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, D, E, G, H, F, I, K, k, L, M, N, Nmk, P, Q, R, S, V, W, e Y; X1005 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en a, A, Aib, Bal, C, d, E, D, F, G, H, K, k, L, M, N, Nmg, p, Q, R, S, T, e Y; X1006 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Btq, C, D, G, I, K, H, L, M, N, Q, R, S, V, e Y; X1007 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en I, K, L, Q, V, e Y; X1008 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, H, e Y; X1009 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en f, I, y V; X1010 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, E, F, G, H, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, e Y; X1011 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en G y Nmg; X1012 es Y; X1013 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Aib, C, F, H, L, W, e Y; X1014 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, Bhe, C, D, E, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, e Y; X1015 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en E y R; X1016 es L; X1017 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en (omega-metil)-R, A, Aib, Bhr, C, Cha, Cit, Dab, Dap, Eag, Eew, F, H, Har, Hci, Hie, I, K, L, M, N, Nle, Nva, Opa, Orn, R, S, T, V, e Y; X1018 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, D, E, F, I, K, L, M, N, Q, R, V, y W; X1019 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en K y R; y X1020 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Aib, Bhl, F, K, L, R, y W (cuando X1020 está presente en el péptido).

La divulgación proporciona un péptido de la divulgación que comprende la estructura de fórmula (I) en la que X1001 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, L, Y, y M; X1002 es Q; X1003 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en M, Q, R, S, T, y C; X1004 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Aib, K, L, P, R, E, G, I, Y, M, y W; X1005 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en a, Aib, D, d, G, H, K, k, N, Nmg, p, Q, R, A, E, C, y M; X1006 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, D, G, H, K, N, Q, R, S, y M; X1007 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en I y V; X1008 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, H, e Y; X1009 es V; X1010 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, E, K, M, N, Q, R, F, H, P, S, V, W, e Y; X1011 es G; X1012 es Y; X1013 es C o F; X1014 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, D, E, K, L, M, N, Q, R, T, V, y Aib; X1015 es R; X1016 es L; X1017 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, Cha, Dab, Dap, Eag, Eew, H, Har, Hci, Hle, K, Nle, Nva, Opa, Orn, R, I, L, S, y M; X1018 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, L, N, M, y R; X1019 es K; y X1020 es K o L.

Cuando el aminoácido X1020 no está en la formula (I), el péptido de la invención en un aspecto adicional comprende el aminoácido X1000 en el extremo N de fórmula (I) de tal manera que el péptido comprende o consiste en la estructura de fórmula (II): X1000-X1001-X1002-X1003-X1004-X1005-X1006-X1007-X1008-X1009-X1010-X1011-X1012-X1013-X1014-X1015-X1016-X1017-X1018-X1019 (II) (SEQ ID NO: 3122). Cuando X1000 está presente en el péptido, X1000 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, E, y P, mientras que los aminoácidos de X1001-X1019 son como se ha definido anteriormente.

La divulgación también proporciona un péptido que se une al TFPI que comprende la estructura de fórmula (III): X1001-Q-X1003-X1004-X1005-X1006-I/V-X1008-V-X1010-G-Y-C/F-X1014-R-L-X1017-X1018-K-K/L (III) (SEQ ID NO: 3117). Como se usa en el presente documento, las designaciones de aminoácidos separadas por "/" se refieren a restos de aminoácidos alternativos en la posición indicada. Por ejemplo, con respecto a la fórmula (III), el resto de aminoácido en la posición 7 es isoleucina o valina. En la fórmula (III), cada uno de X1001, X1003, X1004, X1005, X1006, X1008, X1010, X1014, X1017 y X1018 se selecciona independientemente de cualquier aminoácido. Por ejemplo, en la fórmula (III),

X1001 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Bhf, C, D, F, G, H, I, K, L, M, N, Nmf, Q, R, T, V, W, e Y, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en C, F, I, K, L, Nmf, V, M,

W, e Y (por ejemplo, un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, L, Y y M);

X1003 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, Bhs, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, e Y, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, D, E, H, K, M, I, N, Q, R, S, T, y V (por ejemplo, el aminoácido es M, Q, R, S, T o C);

X1004 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en, A, Aib, Bhk, C, D, E, F, G, H, I, K, k, L, M, N, Nmk, P, Q, R, S, T, V, W, e Y, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, D, E, G, H, F, I, K, k, L, M, N, Nmk, P, Q, R, S, V, W, e Y (por ejemplo, un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Aib, K, L, P, R, E, G, I, Y, M, y W);

X1005 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en a, A, Aib, Bal, C, D, d, E, F, G, H, K, k, L, M, N, Nmg, p, Q, R, S, T, V, W, e Y, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en a, A, Aib, Bal, C, d, E, D, F, G, H, K, k, L, M, N, Nmg, p, Q, R, S, T, e Y (por ejemplo, el aminoácido es a, Aib, D, d, G, H, K, k, N, Nmg, p, Q, R, A, E, C, o M);

X1006 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, Btq, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, e Y, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Btq, C, D, G, I, K, H, L, M, N, Q, R, S, V, e Y (por ejemplo, un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, D, G, H, K, N, Q, R, S, y M);

X1008 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, H, K, W, e Y, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, H, e Y;

X1010 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Nmf, P, Q, R, S, T, V, W, e Y, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, E, F, G, H, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, e Y (por ejemplo, un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, E, K, M, N, Q, R, F, H, P, S, V, W, e Y);

X1014 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, Bhe, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, e Y, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, Bhe, C, D, E, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, e Y (por ejemplo, A, C, D, E, K, L, M, N, Q, R, T, V, o Aib);

X1017 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en (omega-metil)-R, A, Aib, Bhr, C, Cha, Cit, D, Dab, Dap, E, Eag, Eew, F, G, H, Har, Hci, Hle, I, K, L, M, N, Nle, Nva, Opa, Orn, Q, R, S, T, V, W, e Y, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en (omega-methyl)-R, A, Aib, Bhr, C, Cha, Cit, Dab, Dap, Eag, Eew, F, H, Har, Hci, Hle, I, K, L, M, N, Nle, Nva, Opa, Orn, R, S, T, V, e Y (por ejemplo, un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, Cha, Dab, Dap, Eag, Eew, H, Har, Hci, Hle, K, Nle, Nva, Opa, Orn, R, I, L, S, y M); y/o

X1018 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Bal, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, e Y, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, D, E, F, I, K, L, M, N, Q, R, V, y W (por ejemplo, un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, L, N, M, y R).

En algunas realizaciones, el péptido comprende uno o más restos de aminoácidos adicionales unidos al extremo N o C de la secuencia de aminoácidos. Por ejemplo, el péptido que comprende la estructura de una cualquiera de las fórmulas (I)-(III), en algunas realizaciones, adicionalmente comprende uno o más aminoácidos N terminales directamente unidos a X1001, en el que el uno o más aminoácidos N terminales comprenden la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en

X1000,

X999-X1000,

X998-X999-X1000,

X997-X998-X999-X1000 (SEQ ID NO: 3123),

X996-X997-X998-X999-X1000 (SEQ ID NO: 3124),

X995-X996-X997-X998-X999-X1000 (SEQ ID NO: 3125),

X994-X995-X996-X997-X998-X999-X1000 (SEQ ID NO: 3126),

X993-X994-X995-X996-X997-X998-X999-X1000 (SEQ ID NO: 3127),

X992-X993-X994-X995-X996-X997-X998-X999-X1000 (SEQ ID NO: 3128),

X991-X992-X993-X994-X995-X996-X997-X998-X999-X1000 (SEQ ID NO: 3129), y

X990-X991-X992-X993-X994-X995-X996-X997-X998-X999-X1000 (SEQ ID NO: 3130).

Cuando el péptido comprende uno o más aminoácidos N terminales, X1000 es A o K; X999 es V o K; X998 es Q o K; X997 es L o K; X996 es R o K; X995 es G o K; X994 es V o K; X993 es G o K; X992 es S o K; X991 es K; y X990 es K.

Además de las estructuras principales expuestas en las fórmulas (I)-(III), otras estructuras que se contemplan específicamente son aquellas en las que uno o más aminoácidos adicionales están unidos al extremo C de la estructura principal directamente por X1020. Por ejemplo, la adición C terminal comprende opcionalmente una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en X1021, X1021-X1022, X1021-X1022-X1023, y X1021-X1022-X1023-X1024 (SEQ ID NO: 3131), en la que X1021 es T o K; X1022 es S o K; y X1023 y X1024 son K.

Adicionalmente la divulgación incluye un péptido que se une al TFPI que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 60 % de identidad (por ejemplo, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % de identidad) con la secuencia de aminoácidos Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (fórmula IV) (SEQ ID NO: 164). En algunos casos, el péptido comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las fórmulas (I)-(III), como se describe en el presente documento. La divulgación también incluye un péptido que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 8-978 (por ejemplo, un péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 8-741 y 962-972 (tal como las SEQ ID NO: 8-741, 962-968, 971 o 972) y/o seleccionada del grupo que consiste en 742-961 (tal como las SEQ ID NO: 744-961) y/o seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 973-978).

La invención incluye péptidos que comprenden una estructura cíclica. En este sentido, la invención incluye péptidos que comprenden estructuras cíclicas dentro del péptido (por ejemplo, uno o más bucles formados por unión entre aminoácidos distintos de los aminoácidos N y C terminales), péptidos que comprenden una estructura cíclica formada por la interacción de un aminoácido terminal con un aminoácido dentro de la secuencia peptídica, y péptidos ciclados de cabeza a cola. El péptido también puede formar parte de una estructura cíclica más larga formada rodeando aminoácidos o sustituyentes químicos adicionales. En algunos casos, los péptidos de la invención, comprenden enlaces disulfuro intramoleculares. En algunas realizaciones, los enlaces disulfuro intramoleculares se forman mediante restos de cisteína. También se proporcionan péptidos que comprenden estructuras cíclicas formadas por restos que no son de cisteína, o por un resto que no es de cisteína y un resto de cisteína. Por ejemplo, en una realización, el péptido de la invención comprende al menos un aminoácido no convencional o una fracción química que actúa como mediador en la ciclación. Como aminoácidos no convencionales o fracciones químicas adecuadas se incluyen, aunque sin limitación, FA19205, FA19204, FA19203, FA03202, Hcy, hcy, Cea y c. Los aminoácidos o fracciones responsables de la ciclación están suficientemente separados para permitir la formación de una estructura en bucle, por ejemplo, los aminoácidos o fracciones están separados por dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más restos.

El péptido que comprende la estructura de las fórmulas (I)-(III) puede contener al menos dos restos de cisteína (por ejemplo, el péptido contiene dos restos de cisteína) que están separados por al menos tres restos de aminoácido de tal manera que las cisteínas forman un enlace disulfuro intramolecular. En algunos casos, las cisteínas están separadas por más de tres restos de aminoácido. Por ejemplo, en el péptido que comprende la estructura de las fórmulas (I), (II) o (III), dos de X1000, X1001, X1003, X1004, X1005, X1006, X1010, X1011, X1013, X1014, X1017, X1018, X1020 y X1021 son opcionalmente cisteínas que pueden formar un puente disulfuro. Por consiguiente, en algunos aspectos, el péptido contiene dos restos de cisteína: una de X1000, X1005, X1010 y X1014 es cisteína y una de X1006, X1010, X1017 y X1021 es una cisteína. La divulgación contempla todas las posibles combinaciones de pares de cisteína, por ejemplo, X1000 y X1006 son C; X1000 y X1010 son C; X1000 y X1017 son C; X1005 y X1017 son C; X1010 y X1017 son C; X1010 y X1021 son C; o X1014 y X1021 son C. Otros péptidos cíclicos ejemplares incluyen, por ejemplo JBT2441, JBT2450, JBT2466-JBT2469, JBT2489-JBT2495, JBT2497-JBT2499 y JBT2513-JBT2518 (SEQ ID NO: 4159, 4167, 4181-4184, 4204- 4210, 4212-4214 y 4228-4233, respectivamente).

La divulgación también incluye un péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1001-1293 (por ejemplo, un péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1001-1212 y 1290-1291 (tal como las SEQ ID NO: 1001-120, 1290 o 1291) y/o se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1213-1289 y/o se selecciona del grupo que consiste en 1292 y 1293).

La divulgación proporciona un péptido que se une al TFPI que comprende, en algunos aspectos, una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 60 % de identidad (por ejemplo, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % de identidad) con la secuencia de fórmula (X): Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2 (X) (SEQ ID NO: 223). Como se usa en el presente documento, “al menos 60 % de identidad” y términos similares, incluyen cualquier número entero, por ejemplo, de 60 % a 100 %, tal como 60 %, 61 %, 62 % y similar. Además, la expresión “al menos [porcentaje] de identidad” incluye cualquier porcentaje que sea mayor que o igual al número de aminoácidos idénticos dividido entre el número total de aminoácidos del péptido de la invención ([al menos porcentaje de identidad] ≥ [número de aminoácidos idénticos]/[número total de

aminoácidos del péptido de la invención]).

La divulgación también incluye un péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2001-2498 (por ejemplo, un péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2001-2296 y 2498 (tal como las SEQ ID NO: 2001-2126, 2128-2296 o 2498) y/o seleccionada el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2297-2497 (tal como las SEQ ID NO: 2298-2497)). La divulgación proporciona adicionalmente un péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 3001-3108 (por ejemplo, un péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 3001-3064 (tal como las SEQ ID NO: 3001-3048, 3051-3053, 3055 o 3057-3064) y/o seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 3065-3084 (tal como las SEQ ID NO: 3066-3084) y/o seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 3085-3108).

En algunos aspectos, el péptido de SEQ ID NO: 1-7 también, comprende uno o más aminoácidos unidos en el extremo N o C de las SEQ ID NO: 1-7. Por ejemplo, la divulgación incluye un péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de JBT0047, JBT0051, JBT0055, JBT0131, JBT0132, JBT0133, JBT0155, JBT0158, JBT0162, JBT0163, JBT0164, JBT0166, JBT0169, JBT0170, JBT0171, JBT0174, JBT0175 o JBT0293, comprendiendo todos ellos la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. Los péptidos ejemplares que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 incluyen péptidos que comprenden o consisten en la secuencia de aminoácidos de JBT0294, JBT0295, JBT0296, JBT0297, JBT0298, JBT0299, JBT0300, JBT0301, JBT0302, JBT0303, JBT0304, JBT0305, JBT0306, JBT0307, JBT0308, JBT0309, JBT0310 o JBT0311. Los péptidos ejemplares que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 comprenden o consisten en la secuencia de aminoácidos de JBT0049, JBT0053, JBT0057, JBT0190, JBT0193 o JBT0197. Adicionalmente, la divulgación incluye un péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de JBT0050, JBT0054, JBT0058, JBT0129, JBT0130, JBT0205, JBT0208, JBT0211, JBT0212, JBT0217, JBT0218 o JBT0219, incluyendo todos la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4. Los ejemplos de péptidos que comprenden la SEQ ID NO: 5 incluyen los que comprenden o consisten en la secuencia de aminoácidos de JBT0101, JBT0052, JBT0103, JBT0178 o JBT0182. Adicionalmente la divulgación incluye un péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de JBT0120, JBT0124, JBT0247, JBT0248, JBT0251 o JBT0252, cada una de los cuales incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6. En el presente documento también se incluye un péptido que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, por ejemplo, un péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos JBT0122, JBT0126, JBT0221, JBT0224, JBT0225, JBT0226, JBT0228, JBT0232 o JBT0233. Los péptidos descritos en el presente documento se exponen en la Tabla 5 del Ejemplo 1 y en las Figuras 12-18.

La divulgación incluye adicionalmente un péptido que se une al TFPI, que comprende una estructura de fórmula (XI): X4001-Q-X4003-X4004-X4005-X4006-X4007-X4008-X4009-X4010-X4011-X4012-X4013-X4014-R-X4016-X4017-X4018-X4019-X4020 (XI). Con respecto a la fórmula (XI),

X4001 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, L, M, Y, 1Ni, Thi, Bta y Dopa (por ejemplo, F, Y, 1Ni, Bta o Dopa);

X4003 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en C, D, E, M, Q, R, S, T, Ede (O) y Cmc (por ejemplo, D, E o S);

X4004 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Aib, E, G, I, K, L, M, P, R, W e Y (por ejemplo, K);

X4005 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en a, A, Aib, C, D, d, E, G, H, K, k, M, N, Nmg, p, Q, R, NpropilG, aze, pip , Tic, oic, hyp, nma, Ncg, Abg, Apg, thz y dtc (por ejemplo, p, Nmg, NpropilG, aze, pip, tic, oic o hyp);

X4006 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, C (NEM), D, E, G, H, K, M, N, Q, R, S, V, Cit, C (Acm), E, Ece, Eec, Eef, Nif y Eew (por ejemplo, C, E, K, R, S, V, C (Acm), Nle, C (NEM), I o Cit);

X4007 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en I, V, T, Chg, Phg y Tle (por ejemplo, V o Tle);

X4008 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, H, 1Ni, 2Ni, Pmy, e Y (por ejemplo, H, 1Ni, 2Ni o Pmy);

X4009 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido Aib, V, Chg, Phg, Abu, Cpg, Tle y L-2-amino-4,4,4-trifluorobutírico (v, V, Abu o Tle);

X4010 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, D, d, E, F, H, K, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, Nmd y C (NEM) (por ejemplo, D, P, C o T);

X4011 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, a, G, p, Sar, c y hcy (por ejemplo, G, a, c, hcy o Sar);

X4012 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Y, Tym, Pty, Dopa y Pmy (por ejemplo, Y);

X4013 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en C, F, 1Ni, Thi y Bta (por ejemplo, F, 1Ni o Bta);

X4014 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, C (NEM), D, E, K, L, M, N, Q, R, T, V y Hcy (por ejemplo Aib, C, E, o Hcy);

X4016 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en L, Hcy, Hle y Aml;

X4017 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, A, Aib, C, C, Cha, Dab, Eag, Eew, H, Har, Hci, Hle, I, K, L, M, Nle, Nva, Opa , Orn, R, S, Deg, Ebc, Eca, Egz, Aic, Apc y Egt (por ejemplo, A, Aib, C, c, Aic, Eca o Deg);

X4018 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, Hcy, hcy, C, c, L, Nle, M, N, y R (por ejemplo, A, Aib, C, c, L o Hcy);

X4019 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en K, R y Har (por ejemplo, K); y

X4020 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en K, L, Hcy y Aml (por ejemplo, L, Aml y Hcy).

El péptido que se une al TFPI de fórmula (XI) no comprende la estructura de fórmula (XII): X5001-Q-X5003-X5004-X5005-X5006-I/V-X5008-Aib/V-X5010-GY- X5013-X5014-RL-X5017-X5018-KK/L (XII). En la fórmula (XII),

X5001 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, L, M e Y;

X5003 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en C, D, E, M, Q, R, S y T;

X5004 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en E, G, I, K, L, M, P, R, W e Y;

X5005 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, D, d, E, G, H, K, k, M, N, Nmg, Q, R y p;

X5006 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, D, E, G, H, K, M, N, Q, R, S y V;

X5008 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, H, e Y;

X5010 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, D, E, F, H, D, M, N, P, Q, R, S, T, V, W y Y;

X5013 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Aib, C y F;

X5014 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, D, E, K, L, M, N, Q, R, T y V;

X5017 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, Aib, C, Cha, Dab, Eag, Eew, H, Har, Hci, Hle, I, K, L, M, Nle, Nve, Opa, Orn, R y S; y

X5018 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, C, L, M, N y R.

En un aspecto, el péptido que se une al TFPI de fórmula (XI) comprende adicionalmente uno o más aminoácidos N terminales y/o fracciones unidas a X4001. El uno o más aminoácidos N terminales y/o las fracciones seleccionan opcionalmente del grupo que consiste en FAM-Ttds, una etiqueta de prolina-glutamato (“PE”), Palm, 2-fenil acetilo, 3-fenil propionilo, 2-(nafta-2-il)acetilo, hexanoilo, 2-metil propionilo, 3-metil butanoilo, 2-naftil sulfonilo y 1-naftil sulfonilo. Como alternativa o adicionalmente, el péptido que se une al TFPI de fórmula (XI) comprende adicionalmente uno o más aminoácidos y/o fracciones unidas a X4020. En el presente documento, el uno o más aminoácidos C terminales y/o fracciones se denominan X4021 y opcionalmente se seleccionan del grupo que consiste en C, c, C(NEM), K(Ttds-maleimidopropionil(EtSH)), FA19205, FA19204, FA19203, FA03202, K(Tdts-maleimida), K(AOA) y Cea.

En una realización, el péptido comprende una estructura cíclica formada entre X4018 y X4021. En este sentido, X4018 es opcionalmente C o c, y X4021 es opcionalmente Cea. En otra realización, el péptido comprende una estructura cíclica formada entre X4011 y X4014. En este sentido, X4011 es opcionalmente c o hcy y X4014 es opcionalmente C o Hcy.

La divulgación también incluye un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4022, 4024, 4032, 4036-4047, 4049-4078, 4086-4097, 4100-4127, 4129-4170 , 4173-4195, 4200-4214, 4217-4225, 4228, 4230, 4231, 4238 y 4239, así como un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1294-1336, 4002 , 4013, 4021, 4023, 4025-4031, 4033-4035, 4048, 4079-4085, 4098, 4099, 4128, 4171, 4172, 4196-4199, 4215, 4216, 4226, 4277, 4229, 4232 y 4233.

El péptido de la divulgación puede comprender o consistir en la secuencia de aminoácidos de JBT0047, JBT0049, JBT0101, JBT0120 o JBT0122 o cualquiera de los péptidos de la invención descritos en el presente documento (por ejemplo, un péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de SEQ ID NO: 1-3108, tal como un péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de SEQ ID NO: 8-741, 744-968, 971-978, 1001-1210, 1213-1289 , 1290-1293, 2001-212, 2128-2296, 2298-2498, 3001-3048, 3051-3053, 3055, 3057-3064 y 3067-3108; un péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de SEQ ID NO: 4022, 4024, 4032, 4036-4047, 4049-4078, 4086-4097, 4100-4127, 4129-4170, 4173-4195, 4200-4214, 4217-4225, 4228, 4230, 4231, 4238, Y 4239 o un péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1294-1336, 4002, 4013, 4021, 4023, 4025-4031, 4033-4035, 4048, 4079-4085, 4098, 4099, 4128, 4171, 4172, 4196-4199, 4215, 4216, 4226, 4277, 4229, 4232 y 4233), o una variante de cualquiera de lo anterior. Por “variante” se entiende un péptido que comprende una o más sustituciones, deleciones o adiciones de aminoácidos en una secuencia de aminoácidos parental. Las variantes incluyen, pero sin limitación, péptidos que tienen una secuencia de aminoácidos que es al menos 60 %, 65 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 % 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a cualquiera de las secuencias de aminoácidos proporcionadas en el presente documento, conservando al mismo tiempo la capacidad de unirse al TFPI y/o inhibir la actividad del TFPI. En una realización, el péptido comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de JBT0132, JBT0303, JBT0193, JBT0178, JBT0120 o JBT0224.

En un aspecto, el péptido de la divulgación consiste en 40 aminoácidos o menos, tal como 35 aminoácidos o menos. Opcionalmente, el péptido de la divulgación consiste en 25 aminoácidos o menos, o en 10 aminoácidos o menos. En diversas realizaciones, el péptido comprende 15-35 restos de aminoácidos (por ejemplo 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 o 35 restos de aminoácidos). Sin embargo, también se contempla que un péptido descrito en el presente documento que comprenda una o más deleciones sea adecuado en el contexto de la invención siempre que el péptido se una al TFPI y, opcionalmente, bloquee la inhibición del TFPI de la cascada de coagulación. En algunos aspectos, los aminoácidos se retiran del interior de la secuencia de aminoácidos, en el N terminal y/o en el C terminal. Dichos fragmentos peptídicos pueden comprender 3-14 restos de aminoácidos (por ejemplo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 restos de aminoácidos).

Opcionalmente, el péptido de la divulgación comprende una o más sustituciones de aminoácidos (con referencia a cualquiera de las secuencias de aminoácidos proporcionadas en el presente documento) que no destruyen la capacidad del péptido para unirse y/o inhibir al TFPI. Por ejemplo, péptidos que comprenden o consisten en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en JBT0294, JBT0295, JBT0296, JBT0297, JBT0298, JBT0299, JBT0300, JBT0301, JBT0302, JBT0303, JBT0304, JBT0305, JBT0306, JBT0307, JBT0308, JBT0309, JBT0310 o JBT0311 son mutantes sustitucionales de la secuencia de aminoácidos de JBT0293 (la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 unida directamente a un resto de fenilalanina en el N terminal y a un resto de lisina en el C terminal) (véase la Figura 4).

Las sustituciones de aminoácidos incluyen, pero sin limitación, aquellas que: (1) reducen la susceptibilidad a la proteólisis, (2) reducen la susceptibilidad a la oxidación, (3) alteran las afinidades de unión y/o (4) otorgan o modifican otras propiedades fisicoquímicas o funcionales en un péptido. En un aspecto, la sustitución es una sustitución conservativa, en la que un resto de aminoácido se reemplaza por un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral similar. En la técnica se han definido familias de restos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares, e incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina e histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico y ácido glutámico), con cadenas laterales polares sin carga (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina y cisteína), con cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina y triptófano), con cadenas laterales beta ramificadas (por ejemplo, treonina, valina e isoleucina) y con cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano e histidina). Sin embargo, se apreciará, que un especialista no está limitado a la creación de sustituciones conservativas, siempre que el péptido resultante conserve la capacidad de regular positivamente, total o parcialmente, la actividad del TFPI. La invención también incluye péptidos inhibidores del TFPI, que comprenden aminoácidos atípicos, de origen no natural, que son muy conocidos en la técnica. Como ejemplos de aminoácidos de origen no natural se incluyen ornitina, citrulina, hidroxiprolina, homoserina, fenilglicina, taurina, yodotirosina, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido α-amino isobutírico, ácido 4-aminobutírico, ácido 2-amino butírico, ácido γ-amino butírico, ácido 2-amino isobutírico, ácido 3-amino propiónico, norleucina, norvalina, sarcosina, homocitrulina, ácido cisteico, t-butilglicina, t-butilalanina, fenilglicina, ciclohexilalanina, β-alanina, un fluoroaminoácido, un 3-metilaminoácido, α-C-metilaminoácido, un N-metilaminoácido, ácido 2-amino-isobutírico, ácido β-homoglutámico, β-homofenilalanina, β-homolisina, β-homoleucina, β-homoasparagina, β-homoglutamina, β-homoarginina, β-homoserina, β-homotirosina, ácido β-homoaspártico, β-homovalina, β-homoasparagina, (S)-ciclohexilalanina, (S)-citrulina, ácido (S)-2,4-diaminobutírico, ácido (S)-diaminopropiónico, (S)-2-proparglicina, (S)-N(omega)-nitro-arginina, L-homofenilalanina, (S)-homoarginina, (S)-homocitrulina, (S)-homocisteína, ácido (S)-2-amino-5-metilhexanoico, (S)-homolisina, (S)-norleucina, (S)-*N*-metilalanina, ácido (S)-*N*-metil-aspártico, ácido (S)-*N*-metil-glutámico, (S)-*N*-metil-fenilalanina, N-metilglicina, (S)-*N*-metil-lisina, (S)-*N*-metil-leucina, (S)-*N*-metil-arginina, (S)-*N*-metil-serina, (S)-*N*-metil-valina, (S)-*N*-metil-tirosina, ácido (S)-2-amino-pentanoico, (S)-2-piridil-alanina, (S)-ornitina, L-fenilglicina, ácido 4-fenil-butírico y selenometionina. Los aminoácidos individuales pueden tener estequiometria L o D cuando sea apropiado, aunque la estequiometria L es la típicamente empleada para todos los aminoácidos en el péptido.

La divulgación incluye adicionalmente variantes peptídicas inhibidoras del TFPI, que comprenden uno o más aminoácidos insertados dentro de una secuencia de aminoácidos proporcionada en el presente documento y/o unida al extremo N o al extremo C. En un aspecto, el péptido comprende adicionalmente uno o más aminoácidos que facilitan la síntesis, la manipulación, o el uso del péptido, incluyendo, pero sin limitación, una o dos lisinas en el extremo N y/o extremo C para aumentar la solubilidad del péptido. Las proteínas de fusión adecuadas incluyen, pero sin limitación, proteínas que comprenden un péptido inhibidor del TFPI que se unen a uno o más polipéptidos, fragmentos polipeptídicos, o aminoácidos no reconocidos generalmente que forman parte de la secuencia de la proteína. En un aspecto, un péptido de fusión comprende todas las secuencias de aminoácidos de dos o más péptidos o, como alternativa, comprende partes (fragmentos) de dos o más péptidos. Además de todos o de parte de los péptidos inhibidores del TFPI descritos en el presente documento, una proteína de fusión opcionalmente incluye todo o parte de cualquier péptido adecuado que comprenda una actividad/función biológica determinada. De hecho, en algunos aspectos, un péptido inhibidor del TFPI está unido operativamente, por ejemplo, a uno o más de lo siguiente: un péptido con extensa semivida en circulación, una proteína marcadora, un péptido que facilita la purificación del péptido inhibidor del TFPI, una secuencia peptídica que promueve la formación de proteínas multiméricas, o un fragmento de cualquiera de lo anterior. Los compañeros de fusión adecuados incluyen, pero sin limitación, una etiqueta de His, una etiqueta de FLAG, una etiqueta de estrep o una etiqueta de myc. Opcionalmente, el péptido inhibidor del TFPI se fusiona a una o más entidades que potencian la semivida del péptido. La semivida puede aumentarse, por ejemplo, aumentando el peso molecular del péptido de unión al TFPI para impedir la eliminación renal y/o la incorporación de un ligando para la ruta de reciclado mediada por el receptor Fc neonatal. En una realización, el péptido de unión al TFPI se fusiona, o se conjuga químicamente, con (como se describe adicionalmente más adelante) un polipéptido de albúmina o un fragmento del mismo (por ejemplo, una albúmina de suero humano (HSA) o albúmina de suero bovino (BSA)). El fragmento de albúmina comprende el 10 %, 25 %, 50 % o 75 % de la proteína de albúmina de longitud completa. Como alternativa o adicionalmente, el péptido que se une al TFPI comprende un dominio de unión a albúmina o ácido graso que se une a albúmina cuando se administra *in vivo*. Otros compañeros de fusión adecuados incluyen, pero sin limitación, un multímero de prolina-alanina-serina (PASilación) y un anticuerpo o fragmento del mismo (por ejemplo, una parte Fc de un anticuerpo).

En una realización, dos o más péptidos inhibidores del TFPI se fusionan entre sí, unidos por un dominio de multimerización o están conectados mediante enlace químico para generar un complejo de péptido inhibidor del TFPI. Los péptidos inhibidores del TFPI pueden ser iguales o diferentes. Por tanto, la divulgación proporciona un homodímero (es decir, un dímero que comprende dos péptidos idénticos de unión al TFPI), un homomultímero (es decir, un complejo que comprende tres o más péptidos idénticos de unión al TFPI), un heterodímero (es decir, un dímero que comprende dos péptidos diferentes de unión al TFPI) y un heteromultímero (es decir, un complejo que comprende tres o más péptidos de unión al TFPI, en el que al menos dos de los péptidos de unión al TFPI son diferentes) que comprende o consiste en cualquiera de los péptidos descritos en el presente documento, opcionalmente unidos mediante uno o más enlazadores. Un ejemplo de un dímero peptídico de unión al TFPI es JBT2496 (SEQ ID NO: 4211).

En la invención se incluyen “derivados” e incluyen péptidos inhibidores del TFPI que se han modificado químicamente de alguna manera distinta de la adición, deleción o sustitución de aminoácidos. En este sentido, un péptido de la invención proporcionado en el presente documento está unido químicamente con polímeros, con lípidos y con otras fracciones orgánicas y/o inorgánicas. Se ofrecen ejemplos de modificaciones de péptidos y proteínas en Hermanson, Bioconjugate Techniques, Academic Press, (1996). Los péptidos que se unen al TFPI descritos en el presente documento comprenden opcionalmente un grupo funcional que facilita la conjugación con otra fracción (por ejemplo, una fracción peptídica). Como ejemplos de grupos funcionales se incluyen, pero sin limitación, isotiocianato, isocianato, acil azida, NHS éster, cloruro de sulfonilo, aldehído, epóxido, oxirano, carbonato, agente arilante, imidoester, carbodiimida, anhídrido, derivados de alquil haluro (por ejemplo, derivados de haloacetilo), maleimida, aziridina, derivados de acriloilo, agentes arilantes, reactivos de intercambio tiol-disulfuro (por ejemplo, piridil disulfuros o TNB tiol), diazoalcano, carbonildiimidazol, N,N’-disuccinil carbonato, N-hidroxisuccinimidil cloroformato y derivados de hidrazina. La maleimida es útil, por ejemplo, para generar un péptido de unión al TFPI que se una con la albúmina *in vivo*.

Los derivados se preparan en algunas situaciones para aumentar la solubilidad, estabilidad, absorción o semivida en circulación. Diversas modificaciones químicas eliminan o atenúan cualquier efecto secundario no deseable del agente. En un aspecto, la invención incluye péptidos de unión al TFPI modificados covalentemente, que incluyen una o más uniones de polímeros solubles en agua. Un polímero (u otro radical químico) soluble en agua está unido a cualquier resto de aminoácido, aunque en algunas realizaciones se prefiere la unión en los extremos N o C. Opcionalmente, un polímero está unido al péptido mediante uno o más aminoácidos o bloques de construcción que ofrecen grupos funcionales que facilitan la unión con el polímero. Por ejemplo, JBT2315 comprende una cisteína C terminal (posición X4021 con respecto a la fórmula (XI)), que facilita la adición, por ejemplo, de un polietilenglicol (PEG) de maleimida. Los polímeros útiles incluyen, pero sin limitación, PEG (por ejemplo, PEG de aproximadamente 40 kD, 30 kD, 20 kD, 10 kD, 5 kD o 1 kD de tamaño), polioxietilenglicol, polipropilenglicol, monometoxi-polietilenglicol, dextrano, hidroxietil almidón, celulosa, poli(N-vinilpirrolidona)-polietilenglicol, homopolímeros de propilenglicol, un copolímero de óxido de polipropileno/óxido de etileno, ácido polisiálico (PSA), polioles polioxietilados (por ejemplo, glicerol) y alcohol polivinílico, así como mezclas de cualquiera de los anteriores. En un aspecto, el péptido de la invención es un péptido PEGilado. Las fracciones de PEG se encuentran disponibles en

diferentes formas, por ejemplo, en forma lineal o ramificada. Para un análisis adicional de uniones de polímeros solubles en agua, véanse, las Patentes de Estados Unidos N.º 4.640.835; 4.496.689; 4.301.144; 4.670.417; 4.791.192; y 4.179.337. En el presente documento se describen otros fracciones útiles para mejorar la semivida de los péptidos o su estabilidad e incluyen, por ejemplo, albúmina (opcionalmente modificada para permitir la conjugación con el péptido de la invención), cadenas de ácidos grasos (por ejemplo, ácido graso C12-C18, tal como un ácido graso C14) un anticuerpo o fragmento del mismo (por ejemplo, una parte Fc de un anticuerpo) y multímeros de prolina-alanina-serina.

En otro aspecto, un derivado peptídico incluye una fracción de direccionamiento, específica para un tipo de célula, tejido y/u órgano particular. Como alternativa, el péptido está unido a una o más fracciones químicas lo que facilita la purificación, detección, multimerización, unión con un compañero de interacción y caracterización de la actividad peptídica. Una fracción química ejemplar es la biotina. Otras fracciones adecuadas para la conjugación con el péptido de unión al TFPI de la invención incluyen, pero sin limitación, un fotosensibilizador, un colorante, un colorante fluorescente, un radionúclido, un complejo que contiene un radionúclido, una enzima, una toxina y un agente citotóxico. Los fotosensibilizadores incluyen, por ejemplo, Photofrin, Visudyne, Levulan, Foscan, Metvix, Hexvix®, Cysview™, Laserphyrin, Antrin, Photochlor, Photosens, Photrex, Lumacan, Cevira, Visonac, BF-200 ALA y Amphinex. Si se desea, con el péptido se conjuga una etiqueta de His, una etiqueta de FLAG, una etiqueta de estrep o una etiqueta de myc.

Además, en un aspecto, los péptidos de la invención están acilados en el aminoácido N terminal del péptido. En otro aspecto, los péptidos de la invención están amidados en el aminoácido C terminal del péptido. En otro aspecto adicional, los péptidos de la invención están acilados en el aminoácido N terminal del péptido y están amidados en el aminoácido C terminal del péptido.

Los derivados también incluyen péptidos que comprenden aminoácidos modificados o no proteinogénicos o un grupo enlazador modificado (véase, por ejemplo, Grant, Synthetic Peptides: A User's Guide, Oxford University Press (1992)). Los aminoácidos modificados incluyen, por ejemplo, aminoácidos en los que el grupo amino y/o carboxilo se reemplaza por otro grupo. Como ejemplos no limitantes se incluyen aminoácidos modificados que incorporan tioamidas, ureas, tioureas, acilhidrazidas, ésteres, olefinas, sulfonamidas, amidas de ácido fosfórico, cetonas, alcoholes, amidas de ácido borónico, benzodiazepinas y otros heterociclos aromáticos o no aromáticos (véase Estiarte y col., Burgers Medicinal Chemistry, 6ª edición, Volumen 1, Parte 4, John Wiley & Sons, Nueva York (2002)). Los aminoácidos modificados a menudo están conectados al péptido con al menos uno de los grupos funcionales mencionados anteriormente en lugar de mediante un enlace amida. Los aminoácidos no proteinogénicos incluyen, pero sin limitación, β-alanina (Bal), norvalina (Nva), norleucina (Nle), ácido 4-aminobutírico (γ-Abu), ácido 2-aminoisobutírico (Aib), ácido 6-amino-hexanoico (s-Ahx), ornitina (Orn), hidroxiprolina (Hyp), taurina, sarcosina, citrulina (Cit), ácido cisteico (Coh), ciclohexilalanina (Cha), metioninsulfóxido (Meo), metioninsulfona (Moo), homoserimetiléster (Hsm), propargliglicina (Eag), 5-fluorotriptófano (5Fw), 6-fluorotriptófano (6Fw), 3',4'-dimetoxifenil-alanina (Ear), 3'4'-difluorofenilalanina (Dff), 4'-fluorofenil-alanina (Pff), 1-naftil-alanina (1Ni), 1-metiltriptófano (1Mw), penicilamina (Pen), homoserina (Hse), t-butilglicina, t-butilalanina, fenilglicina (Phb), benzotienilalanina (Bta), L-homocisteína (Hcy), N-metil-fenil-alanina (Nmf), 2-tienilalanina (Thi), 3,3-difenilalanina (Ebw), homofenilalanina (Hfe) y S-bencil-L-cisteína (Ece). En la tabla 2 se proporcionan las estructuras de muchos de los aminoácidos no proteinogénicos. Estos y otros aminoácidos no proteinogénicos pueden existir como isómeros D o L. Como ejemplos de enlazadores modificados se incluyen, pero sin limitación, el enlazador flexible 4,7,10-trioxa-1,13-tridecanodiamina (Ttds), glicina, ácido 6-aminohexanoico, beta-alanina (Bal), ácido pentinoico (Pyn) y combinaciones de Ttds, glicina, ácido 6-aminohexanoico y Bal.

Los homólogos de los aminoácidos que constituyen los péptidos de la invención pueden ser como se expone en la Tabla 3. En una realización, uno o más aminoácidos del péptido de unión al TFPI se sustituyen con un homólogo.

TABLA 3

Aminoácido	Homólogos ejemplares
A	Aib, Bal, Eag, Nma, Abu, G, M, Nva, Nle
C	S, A, Hcy, M, L, I, V, Nmc, β-cisteína
D	E, ácido homoglutámico, ácido γ-hidroxi-glutámico, ácido γ-carboxi-glutámico, Nmd, ácido β-aspártico, N, Q, ácido cisteico
E	D, Glu, ácido homoglutámico, ácido γ-hidroxi-glutámico, ácido γ-carboxi-glutámico, ácido α-aminoadípico, Nme, ácido β-glutámico, Q, N, ácido cisteico
F	Hfe, Nmf, β-fenilalanina, Phg, Bhf, tienilalanina, benzotienilalanina, bromofenilalanina, yodofenilalanina, clorofenilalanina, metilfenilalanina, nitrofenilalanina, Y, W, naftilalanina, Tic

(continuación)

Aminoácido	Homólogos ejemplares
G	A, Nmg
H	Nmh, 1-metilhistidina, 3-metilhistidina, tienilalanina
I	L, V, Hle, Nva, Nle, β-isoleucina, Nml, M, Nmi
K	Nmk, R, Nmr, β-Lysina, Dab, Dap, β-(1-piperacinil)-alanina, ácido 2,6-diamino-4-hexanoico, delta-hidroxi-lisina, Har, omega-hidroxi-norarginina, omega-amino-arginina, omega-metil-arginina, β-(2-piridil)-alanina, β-(3-piridil)-alanina, 3-amino-tirosina, 4-amino-fenilalanina, Hci, Cit
L	I, V, Hle, Nle, Nva, β-isoleucina, Nml, M
M	I, V, Hle, Nva, R, Har, Nmm, metioninsulfona
N	Nmn, β-asparagina, Q, Nmq, β-glutamina, ácido Cys(3-propiónico amida)-OH, ácido Cys(O2-3-propiónico amida)-OH
P	Ácido azetidin-2-carboxílico, Hyp, α-metil-metionina, ácido 4-hidroxi-piperidin-2-carboxílico, Pip, α-metil-Pro
Q	N, Nmn, Nmq, β-glutamina, ácido Cys(3-propiónico amida)-OH, ácido Cys(O2-3-propiónico amida)-OH
R	Nmk, K, Nmr, β-lisina, Dab, Dap, Orn, β-(1-piperazinil)-alanina, ácido 2,6-diamino-4-hexinoico, delta-hidroxi-lisina, Har, omega-hidroxi-norarginina, omega-amino-arginina, omega-metil-arginina, β-(2-piridil)-alanina, β-(3-piridil)-alanina, 3-amino-tirosina, 4-amino-fenilalanina, Hci, Cit, Hle, L, Nle, M
S	T, Hse, β-serina, C, β-ciano-alanina, alo-treonina
T	S, homotreonina, β-treonina, alo-treonina
V	L, I, Hle, Nva, Nle, β-valina, Nmv, M, Nmi, Nml
W	Nmw, β-triptófano, F, Hfe, Nmf, β-fenilalanina, Phg, Bhf, tienilalanina, benzotienilalanina, bromofenilalanina, yodofenilalanina, clorofenilalanina, metilfenilalanina, nitrofenilalanina, Y, naftilalanina, Tic
Y	Nmy, β-tirosina, F, Hfe, Nmf, β-fenilalanina, Phg, Bhf, tienilalanina, benzotienilalanina, bromofenilalanina, yodofenilalanina, clorofenilalanina, metilfenilalanina, nitrofenilalanina, W, naftilalanina, Tic

Los derivados también incluyen péptidos que comprenden aminoácidos que tienen sustituyentes modificados, tales como aminoácidos modificados por halogenación, por ejemplo, con flúor, cloro, yodo o bromo. En algunas realizaciones, el péptido de unión al TFPI comprende un aminoácido aromático halogenado, tal como fenilalanina.

En algunas realizaciones, los enlaces peptídicos (CO-NH) que unen a los aminoácidos dentro del péptido de la invención, se invierten para crear un péptido “retromodificado”, es decir, un péptido que comprende restos de aminoácidos ensamblados en dirección opuesta (enlaces NH-CO) en comparación con el péptido de referencia. El péptido retromodificado comprende la misma quiralidad aminoacídica que el péptido de referencia. Un péptido “inverso-modificado” es un péptido de la invención que comprende restos de aminoácidos ensamblados en la misma dirección que la del péptido de referencia, pero la quiralidad de los aminoácidos está invertida. Por tanto, cuando el péptido de referencia comprende L-aminoácidos, el péptido “inverso-modificado” comprende D-aminoácidos, y viceversa. Los péptidos inverso-modificados comprenden enlaces peptídicos CO-NH. Un péptido “retroinverso modificado” se refiere a un péptido que comprende restos de aminoácidos ensamblados en dirección opuesta y que tienen quiralidad invertida. Un análogo retroinverso ha invertido sus extremos y ha invertido la dirección de los enlaces peptídicos (es decir, NH-CO), aunque manteniendo aproximadamente la topología de la cadena lateral encontrada en el péptido de referencia. Los peptidomiméticos retroinversos se preparan utilizando procedimientos convencionales, incluyendo los procedimientos descritos en Meziere y col., J. Immunol., 159, 3230-3237 (1997). Los péptidos retroinversos parciales son péptidos en los que solo parte de la secuencia de aminoácidos está invertida y remplazada por restos de aminoácidos enantioméricos.

Los péptidos de unión al TFPI de la invención (incluyendo péptidos inhibidores del TFPI) se preparan de diversas maneras. En un aspecto, los péptidos se sintetizan mediante técnicas de síntesis en fase sólida, incluyendo las descritas en Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 85, 2149 (1963); Davis y col., Biochem. Intl., 10, 394-414 (1985); Larsen

y col., J. Am. Chem. Soc., 115, 6247 (1993); Smith y col., J. Peptide Protein Res., 44, 183 (1994); O'Donnell y col., J. Am. Chem. Soc., 118, 6070 (1996); Stewart y Young, Solid Phase Peptide Synthesis, Freeman (1969); Finn y col., The Proteins, 3ª ed., vol. 2, págs. 105-253 (1976); y Erickson y col., The Proteins, 3ª ed., vol. 2, págs. 257-527 (1976). Como alternativa, el péptido de unión al TFPI (por ejemplo, el péptido inhibidor del TFPI) se expresa de manera recombinante, introduciendo, en células hospedadoras, un ácido nucleico que codifica un péptido de unión al TFPI (por ejemplo, un péptido inhibidor del TFPI), que se cultivan para expresar el péptido. Dichos péptidos se purifican del cultivo celular utilizando técnicas convencionales de purificación de proteínas.

La divulgación también incluye un ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido inhibidor del TFPI de la invención. En la técnica se conocen bien procedimientos de preparación de moléculas de ADN y/o ARN. En un aspecto, utilizando técnicas de síntesis química y/o utilizando reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se genera una molécula de ADN/ARN que codifica un péptido proporcionado en el presente documento. Si se desea, una secuencia codificante de un péptido inhibidor del TFPI se incorpora en un vector de expresión. Un experto habitual en la técnica apreciará que cualquiera de los diversos vectores de expresión conocidos en la técnica es adecuado en el contexto de la invención, tal como, pero sin limitación, plásmidos, complejos entre plásmido y liposoma y vectores de virus. Cualquiera de estos vectores de expresión se prepara utilizando técnicas convencionales de ADN recombinante, descritas, por ejemplo, en Sambrook y col., Molecular Cloning, a Laboratory, Manual, 2ª edición, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (1989), y Ausubel y col., Currant Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, Nueva York, N. Y. (1994). Opcionalmente, el ácido nucleico está unido operativamente a una o más secuencias reguladoras, tales como un promotor, activador, potenciador, señal cap, señal de poliadenilación u otra señal que interviene en el control de la transcripción o de la traducción.

Cualquiera de los péptidos inhibidores de TFPI de la invención o de los ácidos nucleicos que codifican los péptidos, también se proporciona en una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica). En este sentido, el péptido se formula con un vehículo, tampón, excipiente o diluyente fisiológicamente aceptable (es decir, farmacológicamente aceptable) como se describe adicionalmente en el presente documento. Opcionalmente, el péptido está en forma de una sal fisiológicamente aceptable, que está incluida en la invención. La expresión "sales fisiológicamente aceptables" significa cualquiera de las sales que son farmacéuticamente aceptables. Algunos ejemplos de sales apropiadas incluyen acetato, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, citrato, tartrato, glicolato y oxalato. Si se desea, la composición comprende uno o más agentes adicionales farmacéuticamente eficaces.

El péptido proporcionado en el presente documento inhibe opcionalmente al menos una actividad TFPI-1 (por ejemplo, TFPI-1α o TFPI-1β) tal como, aunque sin limitación, una actividad que regula negativamente la cascada de coagulación sanguínea. Sin desear ligarse a ningún mecanismo de acción específico, un mecanismo de inhibición propuesto puede implicar la prevención de la formación del complejo cuaternario TF-FVIIA-FXA-TFPI. El péptido puede inhibir la unión (de manera competitiva o alostérica) del TFPI con el FXa (por ejemplo, inhibir la unión del dominio 2 de Kunitz del TFPI con el Factor Xa o interrumpir la unión del dominio 1 de Kunitz del TFPI con un exositio del Factor Xa), del complejo TF/FVIIa (por ejemplo, inhibir la unión del dominio 1 de Kunitz del TFPI con el complejo TF/FVIIa), de TF solo y/o de FVIIa solo. Estando disminuida la actividad del TFPI, el TF y el FVIIa están libres para activar al FX que, a su vez, potencia la conversión de protrombina en trombina. Sorprendentemente, en una realización, el péptido de la invención que se une al dominio 1 de Kunitz, interfiere con la inhibición del FXa mediada por el TFPI. Por tanto, la divulgación proporciona un procedimiento, por ejemplo, de inhibición de la regulación negativa, mediada por el TFPI, de la ruta extrínseca y/o normal de la cascada de coagulación y/o de potenciación de la conversión, mediada por el FXa, de protrombina en trombina, administrando a un sujeto un péptido descrito en el presente documento que se une al dominio 1 de Kunitz.

En un aspecto, el péptido de la invención presenta actividad antagonista del TFPI en sistemas de modelos y/o plasmáticos. Un sistema de modelo ejemplar para determinar la actividad inhibidora del TFPI es el ensayo de tenasa extrínseca, que ensaya la capacidad de péptidos candidatos para restablecer la activación del FX mediada por el complejo extrínseco en presencia del TFPI (que es un inhibidor natural de la reacción de activación del FX) (véase, por ejemplo, Lindhout y col., Thromb. Haemost., 74, 910-915 (1995)). Otro sistema de modelo para caracterizar la actividad inhibidora del TFPI es el ensayo de inhibición del FXa, en el que la actividad del FXa se mide en presencia del TFPI (véase Sprecher y col., PNAS, 91, 3353-3357 (1994)). Adicionalmente, en el ejemplo 3 se describe el ensayo de tenasa extrínseca y el ensayo de inhibición del FXa. Opcionalmente, el péptido de la invención potencia la activación del FX en presencia del TFPI con una concentración efectiva máxima media (CE_{50}) inferior o igual a 1 x 10^{-4} M, inferior o igual a 1 x 10^{-5} M, inferior o igual a 1 x 10^{-6} M o inferior o igual a 1 x 10^{-7} M.

En un aspecto, la actividad antagonista del TFPI se caracteriza en un ensayo basado en plasma. La formación de trombina se desencadena en plasma que carece sustancialmente de actividad FVIII o FIX (por ejemplo, la actividad del factor de coagulación residual es inferior al 1 %) en presencia de un péptido candidato. La formación de trombina puede detectarse utilizando un sustrato cromogénico o fluorogénico, como se describe en el Ejemplo 4. En Thrombinoscope BV (Maastricht, Países Bajos) se proporciona un sistema para medir la actividad de trombina. La conversión de protrombina se mide utilizando, por ejemplo, un Thrombograph™ (Thermo Scientific, Waltham, MA) y los datos resultantes se recopilan en un trombograma automático calibrado generado por el programa informático Thrombinoscope™ disponible en Thrombinoscope BV. En determinadas realizaciones, el péptido inhibidor del TFPI aumenta la cantidad de trombina máxima generada durante el ensayo y/o disminuye el tiempo necesario para

conseguir la formación de trombina máxima. Por ejemplo, el péptido mejora la generación de trombina, regulada por TFPI en ausencia de FVIII (por ejemplo, en plasma pobre en FVIII), en al menos 1 % del nivel de la generación de trombina dependiente de TFPI en plasma normal. Generalmente, el plasma normal (no enfermo) contiene factor VIII de aproximadamente 0,5 U/ml a aproximadamente 2 U/ml. Por consiguiente, en algunos casos, un péptido inhibidor de TFPI potenciará la formación de trombina, en ausencia de FVIII, en al menos aproximadamente el 1 % de la observada en presencia de 0,5 U/ml a 2 U/ml de FVIII. En realizaciones adicionales, el péptido potencia la formación de trombina en ausencia de factor VIII en al menos aproximadamente 2 %, al menos aproximadamente 3 %, al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 7 %, o al menos aproximadamente 10 % del nivel de formación de trombina en plasma normal, es decir, en presencia de niveles fisiológicos de Factor VIII. En varios aspectos, el péptido se administra a un modelo animal de deficiencia en trombina o hemofilia para caracterizar la actividad inhibidora del TFPI *in vivo*. Dichos modelos *in vivo* son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, ratones a los que se les administra anticuerpos anti FVIII para inducir hemofilia A (Tranholm y col., Blood, 102, 3615-3620 (2003)); modelos de genosupresión (*knock-out*) de factores de coagulación, tales como, pero sin limitación, ratones con el gen del FVIII suprimido (Bi y col., Nat. Genet., 10(1), 119-121 (1995)) y ratones con el gen del FIX suprimido (Wang y col., PNAS, 94(21), 11563-66 (1997)); hemofilia A inducida en conejos (Shen y col., Blood, 42(4), 509-521 (1973)); y perros Chapel Hill HA (Lozier y col., PNAS, 99, 12991-12996 (2002)).

Al TFPI se unen varios péptidos de cualquier fuente, incluyendo, pero sin limitación, ratón, rata, conejo, perro, gato, vaca, caballo, cerdo, cobaya y primate. En una realización, el péptido se une al TFPI humano. Opcionalmente, el péptido inhibidor del TFPI se une al TFPI de más de una especie (es decir, el péptido reacciona en cruzado entre especies múltiples). En determinados aspectos, el péptido se une al TFPI con una constante de disociación (K_D) inferior o igual a 1 x 10^{-4} M, inferior o igual a 1 x 10^{-5} M, inferior o igual a 1 x 10^{-6} M o inferior o igual a 1 x 10^{-7} M. La afinidad puede determinarse utilizando, por ejemplo y sin limitación, cualquiera de una, dos o más de una variedad de técnicas, tales como un ensayo ELISA de afinidad, un ensayo ELISA competitivo, y/o ensayo de resonancia de plasmón superficial (BIAcore™). Cuando se caracteriza utilizando un ensayo ELISA competitivo (CI_{50}), el péptido de la invención demuestra opcionalmente una CI_{50} inferior o igual a aproximadamente 50.000 nM. Por ejemplo, el péptido demuestra una CI_{50} menos que o igual a aproximadamente 10.000 nM, tal como una CI_{50} inferior o igual a aproximadamente 5.000 nM, inferior o igual a aproximadamente 1.000 nM o inferior o igual a aproximadamente 500 nM. En un aspecto, el péptido demuestra una CI_{50} inferior o igual a aproximadamente 250 nM, inferior o igual a aproximadamente 100 nM, inferior o igual a aproximadamente 50 nM o inferior o igual a aproximadamente 10 nM. En las Figuras 32-39 se proporcionan péptidos ejemplares y sus valores de CI_{50}; en algunos casos, los péptidos se clasifican en los Grupos A, B, C, D, E, F y G (véase la Tabla 4 en el Ejemplo 1) en función de sus valores de CI_{50}. En diversos aspectos, la invención proporciona péptidos que se encuentran dentro de los Grupos A, B, C, D, E, F y/o G como se define en la Tabla 4. La afinidad también puede determinarse mediante un procedimiento cinético o un procedimiento de equilibrio/solución. Dichos procedimientos se describen con mayor detalle en el presente documento o son procedimientos conocidos en la técnica.

Otro ensayo adecuado para caracterizar los péptidos de la invención es un ensayo k_{off}, que examina la liberación de un péptido del TFPI. El ensayo k_{off} no da como resultado la constante de velocidad de disociación sino un porcentaje de péptido competidor bloqueado de la unión con el TFPI por un péptido de ensayo después de un período de incubación con TFPI. Un ejemplo de ensayo k_{off} incluye las siguientes etapas: 1) la incubación de una placa de microtitulación revestida con TFPI, con una cantidad de péptido de ensayo que da lugar a una ocupación del TFPI de aproximadamente 90 %; 2) la retirada del péptido de ensayo no unido; 3) la adición de un péptido rastreador (es decir, competidor) biotinilado que compite con el péptido de ensayo por la unión con el TFPI; 4) la incubación durante un período de tiempo durante el cual los sitios de unión que libera el péptido de ensayo los ocupa el rastreador; 5) la retirada de un péptido de ensayo y rastreador no unido y 6) la detección de un rastreador unido mediante una reacción cromogénica utilizando un conjugado de estreptavidina y peroxidasa de rábano picante. La señal resultante es indicativa de sitios de unión liberados del péptido de ensayo. Un péptido de ensayo que no se disocia del TFPI durante el período de incubación produce una señal más débil en comparación con un analito que se disocia por completo.

Al igual que ocurre con todos los agentes de unión y ensayos de unión, un experto en la técnica reconoce que las diversas fracciones con las que un agente de unión no debe unirse detectablemente para ser biológicamente (por ejemplo, terapéuticamente) eficaz, serían exhaustivas y poco práctico enumerar. Por lo tanto, la expresión “se une específicamente” se refiere a la capacidad de un péptido para unirse al TFPI con mayor afinidad de lo que se une a una proteína de control no relacionada que no es TFPI. Por ejemplo, el péptido puede unirse al TFPI con una afinidad que sea al menos 5, 10, 15, 25, 50, 100, 250, 500, 1000 o 10.000 veces mayor que la afinidad para una proteína de control. En algunas realizaciones, el péptido se une al TFPI con mayor afinidad de lo que se une a una “diana antigénica”, a una proteína o a otra sustancia de origen natural en seres humanos con lo que la unión del péptido podría conducir a efectos secundarios. Diversas clases de péptidos o proteínas son posibles dianas antigénicas. Dado que los péptidos inhibidores del TFPI ejercen su actividad en la corriente sanguínea y/o en el endotelio, las proteínas plasmáticas representan posibles dianas antigénicas. Las proteínas que contienen dominios de Kunitz (KD) son posibles dianas antigénicas debido a que los KD de diferentes proteínas comparten una similitud significativa. El inhibidor-2 de la ruta de factor tisular (TFPI-2) es muy similar al TFPI-1α y, al igual que el TFPI-1α, contiene dominios de Kunitz (Sprecher y col., PNAS, 91, 3353-3357 (1994)). Por tanto, en un aspecto, el péptido de la invención, se une al TFPI con una afinidad que es al menos 5, 10, 15, 25, o 50 veces mayor que la afinidad de

una diana antigénica, tal como TFPI-2.

Opcionalmente, el péptido que se une al TFPI presenta una o más características deseadas descritas en el presente documento y, si se desea, la secuencia de aminoácidos de un péptido puede modificarse para optimizar la unión, la estabilidad y/o la actividad. Un ejemplo de péptido de unión al TFPI, es uno que se une al TFPI con una K_D inferior o igual a 20 nM y/o que presenta una afinidad de unión por TFPI que es al menos 100 veces mayor que la afinidad de unión por una diana antigénica. Como alternativa o adicionalmente, el péptido de unión al TFPI potencia la activación del FX en presencia del TFPI con una CE_{50} (medida utilizando cualquier ensayo adecuado, tal como los ensayos descritos en el presente documento) inferior o igual a 50 nM y/o potencia la formación de trombina en ausencia de Factor VIII a al menos aproximadamente un 20 % (por ejemplo, un 40 %) del nivel de formación de trombina en plasma que contiene niveles fisiológicos de Factor VIII. Como alternativa o adicionalmente, el péptido de unión al TFPI consigue un nivel de estabilidad determinado en plasma (por ejemplo, 50 % o más de una dosis que permanece en el plasma después de 12 horas) y/o demuestra una semivida *in vivo* determinada (por ejemplo, de al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez horas). Como alternativa o adicionalmente, el péptido de unión al TFPI presenta un nivel de biodisponibilidad determinado, tal como un nivel de biodisponibilidad determinado después de administración subcutánea (por ejemplo mayor que o igual a 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 % o 50 %) y/o demuestra un nivel determinado de actividad inhibidora del TFPI a una dosis dada *in vivo*.

La divulgación incluye además un procedimiento de inhibición del TFPI-1. El procedimiento comprende poner en contacto el TFPI con un péptido de unión al TFPI como se describe en el presente documento. Se contempla cualquier grado de inhibición de la actividad del TFPI. Por ejemplo, un péptido inhibidor del TFPI reduce la inhibición del TFPI de la ruta extrínseca al menos aproximadamente 5 % (por ejemplo, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 25 % o al menos aproximadamente 30 %). En algunas realizaciones, el péptido inhibidor del TFPI reduce la actividad del TFPI dentro de la ruta extrínseca al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 75 % o al menos aproximadamente 90 % en comparación con la actividad del TFPI en ausencia del péptido.

En un aspecto de la divulgación, los péptidos que se unen al TFPI se utilizan para detectar y/o cuantificar el TFPI *in vivo* o *in vitro*. Un procedimiento de detección y/o cuantificación ejemplar del TFPI en una muestra comprende (a) poner en contacto una muestra con un péptido de unión al TFPI de la invención y (b) detectar la unión del péptido de unión al TFPI con el TFPI.

Adicionalmente, la divulgación incluye un procedimiento para dirigirse a estructuras biológicas (incluyendo, pero sin limitación, superficies celulares y revestimiento endotelial) donde se localiza el TFPI. El procedimiento comprende poner en contacto la estructura biológica (por ejemplo, incluyendo, sin limitación, una célula que presenta TFPI en la superficie celular) con un péptido de unión al TFPI descrito en el presente documento, opcionalmente conjugado con una fracción que añade funcionalidad adicional al péptido. La fracción puede ser un colorante (tal como un colorante fluorescente), un radionúclido o un complejo que contenga un radionúclido, una proteína (por ejemplo, una enzima, una toxina o un anticuerpo) o un agente citotóxico. Por ejemplo, el péptido se liga o conjuga con una fracción efectora que facilita la detección y/o purificación del péptido y/o comprende propiedades terapéuticas. En un aspecto, el péptido que se une al TFPI o conjugado peptídico se administra a un mamífero para dirigirse a una célula dentro del mamífero que presenta TFPI. Opcionalmente el procedimiento comprende además la detección de la unión del péptido de unión al TFPI con el TFPI. El procedimiento es útil para terapia y diagnóstico de enfermedades en las que el TFPI es un marcador de diagnóstico adecuado o las células que expresan el TFPI son una diana para una estrategia terapéutica.

Los complejos péptido-TFPI se detectan directa o indirectamente. Las fracciones de detección se emplean mucho en la técnica para identificar sustancias biológicas e incluyen, por ejemplo, un colorante (por ejemplo, colorante fluorescente), radionúclidos y complejos que contienen radionúclidos, y enzimas. En algunos aspectos, la unión péptido-TFPI se detecta indirectamente. En este sentido, el péptido se pone opcionalmente en contacto con un compañero de interacción que se une al péptido de la invención sin interferir significativamente con la unión entre el péptido y el TFPI, y se detecta el compañero de interacción. Como ejemplos de compañeros de interacción se incluyen, pero sin limitación, anticuerpos, fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno, anticalinas y miméticos de anticuerpo, aptámeros, estreptavidina, avidina, neutravidina y *spiegelmers*. Opcionalmente, el compañero de unión comprende una fracción de detección para facilitar la detección de un complejo entre un péptido y un compañero de interacción. El péptido de unión al TFPI, en algunas realizaciones, se modifica para facilitar la unión de un compañero de interacción. Por ejemplo, en un aspecto, el péptido de unión al TFPI se conjuga con biotina, que está unida mediante un compañero de interacción que comprende estreptavidina. Un ejemplo de compañero de interacción comprende estreptavidina fusionada con peroxidasa de rábano picante, que se detecta, por ejemplo, en un ensayo de tipo ELISA. Como alternativa, el péptido que se une al TFPI se modifica para que incluya un epítopo de anticuerpo, y se detecte la unión del anticuerpo correspondiente con el complejo péptido-TFPI. En la técnica se conocen bien procedimientos de detección, por ejemplo, de anticuerpos y fragmentos de los mismos.

Los complejos péptido-TFPI y los complejos compañero de interacción–péptido se identifican utilizando cualquiera de diversos procedimientos, tales como, pero sin limitación, ensayos bioquímicos (por ejemplo, ensayos enzimáticos), espectroscopia (por ejemplo, detección basada en densidad óptica, fluorescencia, FRET, BRET, TR-FRET, polarización de fluorescencia, electroquimioluminiscencia o RMN), tomografía por emisión de positrones

(PET, *Positron Emission Tomography*) y tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT, *Single Photon Emission Computed Tomography*). Como fracciones detectables que facilitan la detección por fluorescencia de complejos de péptidos - TFPI o complejos de compañero de interacción - -péptido, incluyen, pero sin limitación, fluoresceína, Alexa Fluor® 350, Marina Blue™, Cascade Yellow™, Alexa Fluor® 405, Pacific Blue™ , Pacifica Orange™, Alexa Fluor® 430, Alexa Fluor® 488, Oregon Green® 488, Alexa Fluor® 500, Oregon Careen® 514, Alexa Fluor® 514, Alexa Fluor® 532, Alexa Fluor® 555, Tetrametilrodamina, Alexa Fluor® 546, Rodamina B, Rodamina Red™-X, Alexa Fluor® 568, Alexa Fluor® 594, Texas Red®, Texas Red®-X, Alexa Fluor® 610, Alexa Fluor® 633, Alexa Fluor® 635, Alexa Fluor® 647 , Alexa Fluor® 660, Alexa Fluor® 700, Alexa Fluor® 750, B-ficoeritrina, R-ficoeritrina, aloficocianina, BODIPY®, Cy3, Cy5, TAMRA y proteínas fluorescentes (GFP y derivados de la misma). Un ejemplo de un péptido de unión al TFPI que comprende una fracción de detección fluorescente es JBT2454 (FAM-Ttds- FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 4171)) que se marca con 5,6-carboxifluoresceína.

Las etiquetas radiactivas también se utilizan para detectar materiales biológicos (por ejemplo TFPI, péptidos de unión al TFPI o complejos de tipo péptido de unión al TFPI-TFPI) y, en algunos casos, están unidas a péptidos o a compañeros de interacción utilizando un quelante, tal como (pero sin limitación), EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético), CDTA (ácido ciclohexil 1,2-diaminotetraacético), EGTA (ácido etilenglicol-O,O'-bis(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético), HBED (ácido N,N-bis(hidroxibencil)-etilendiamin-N,N'-diacético), TTHA (ácido trietilentetraminohexaacético), DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-N,N',N",N"-tetraacético), HEDTA (ácido hidroxietildiaminotriacético) o TETA (ácido 1,4,8,11-tetra-azaciclotetradecan-N,N',N",N"-tetraacético). Como ejemplos de marcadores radiactivos se incluyen ^{99m}Tc, ^{203}Pb, ^{66}Ga, ^{67}Ga , ^{68}Ga, ^{72}As, ^{111}In, ^{113m}In, ^{114m}In, ^{97}Ru, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{52}Fe, ^{52}Mn, ^{51}Cr, ^{186}Re. ^{188}Re, ^{77}As, ^{90}Y, ^{67}Cu, ^{169}Er, ^{117m}Sn, ^{121}Sn, ^{127}Te, ^{142}Pr, ^{143}Pr, ^{198}Au, ^{199}Au, ^{149}Tb, ^{161}Tb, ^{109}Pd, ^{165}Dy, ^{149}Pm, ^{151}Pm, ^{153}Sm, ^{157}Gd, ^{166}Ho, ^{172}Tm, ^{169}Yb, ^{175}Yb, ^{177}Lu, ^{105}Rh y ^{111}Ag. Los metales paramagnéticos también son fracciones detectables que son adecuados para conectarse a péptidos que se unen a TFPI o a compañeros de interacción, opcionalmente mediante un complejo quelante. Los ejemplos de metales paramagnéticos incluyen, por ejemplo Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Pr, Nd, Sm, Yb, Gd, Tb, Dy, Ho y Er.

Los propios péptidos de unión a TFPI, en algunos aspectos, se modifican para que incluyan uno o más aminoácidos con sustituyentes o núclidos detectables. En este sentido, en una realización, el péptido que se une al TFPI comprende al menos un aminoácido que comprende un isótopo detectable (por ejemplo, 13C, 14C, 35S, 3H, 180 o 15N) y/o un aminoácido que está halogenado, por ejemplo, con ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br o ^{82}Br. Los aminoácidos adecuados para halogenación incluyen, pero sin limitación, tirosina y triptófano.

La divulgación también proporciona un procedimiento para el diagnóstico de un sujeto que padece una enfermedad o trastorno, o que está en riesgo de padecer una enfermedad o un trastorno, en el que la enfermedad o el trastorno están asociados a, o causados por, una actividad aberrante del TFPI. El procedimiento comprende administrar al sujeto el péptido de unión a TFPI y detectar el complejo TFPI-péptido. En algunos casos, el péptido está conjugado con una fracción detectable, y el procedimiento comprende detectar la fracción detectable. En el presente documento se describen fracciones ejemplares detectables. En otros casos, el procedimiento comprende la administración al sujeto de un compañero de interacción del péptido de unión al TFPI que se une al péptido de unión al TFPI, y detectar el compañero de interacción. Si se desea, el compañero de interacción comprende, o se conjuga con una fracción detectable, y la fracción detectable se detecta. La presencia de la fracción detectable indica la presencia del TFPI, permitiendo de este modo efectuar el diagnóstico de una enfermedad o trastorno asociado con TFPI (por ejemplo, una enfermedad o un trastorno que (i) puede tratarse inhibiendo el TFPI o (ii) comprende síntomas que pueden mejorarse o prevenirse inhibiendo el TFPI). Si no se desease la administración del péptido al sujeto, se obtiene una muestra biológica del sujeto, se pone en contacto con el péptido de unión al TFPI, como se describe en el presente documento, y se detectan los complejos FPI-péptido.

Los péptidos de la invención se unen al TFPI y, por lo tanto, son útiles para la purificación del TFPI o del TFPI recombinante de una muestra biológica (por ejemplo, de un líquido biológico, tal como suero), de extractos de fermentación, de preparaciones de tejidos, de medios de cultivo y similares. La divulgación incluye procedimientos de uso del péptido de unión al TFPI en la producción comercial del TFPI o en un procedimiento de caracterización de moléculas TFPI. Por ejemplo, la divulgación incluye un procedimiento de purificación del TFPI. El procedimiento comprende poner en contacto una muestra que contenga TFPI con un péptido como se define en el presente documento en condiciones apropiadas para formar un complejo entre el TFPI y el péptido; retirar el complejo de la muestra; y, opcionalmente, disociar el complejo para liberar el TFPI. En los Ejemplos se desvelan condiciones ejemplares apropiadas para formar un complejo entre el TFPI y el péptido, y dichas condiciones pueden modificarse fácilmente para disociar el complejo TFPI-péptido. En algunas realizaciones, el péptido se inmoviliza en un soporte, por ejemplo, un soporte sólido, para facilitar la recuperación del TFPI. Por ejemplo, en una realización, el péptido se inmoviliza en fase estacionaria de cromatografía (por ejemplo, perlas de sílice para cromatografía afinidad, resinas cromatográficas), se aplica una muestra que comprende TFPI a la fase estacionaria, de tal manera que se formen los complejos TFPI-péptido, el resto de la muestra se retira de la fase estacionaria, y el TFPI se eluye de la fase estacionaria. En este sentido, los péptidos de la invención son, en un aspecto, adecuados para su uso en técnicas de cromatografía de afinidad.

También se proporciona un procedimiento para potenciar la formación de trombina en un sujeto con factor de coagulación deficiente. El procedimiento comprende administrar al sujeto un péptido proporcionado en el presente documento en condiciones eficaces para inhibir al TFPI. En este sentido, el péptido inhibidor del TFPI se administra en una cantidad y en condiciones eficaces para potenciar la formación de trombina en el sujeto. Por "factor de coagulación deficiente" se entiende que el sujeto padece una deficiencia en uno o más factores sanguíneos necesarios para la formación de trombina, tales como FVIII, FIX o FXI. De hecho, en una realización, el sujeto es deficiente en FVIII. Como alternativa o adicionalmente, el sujeto es deficiente en factor IX. Las deficiencias de factores de coagulación se identifican examinando la cantidad de factor en una muestra clínica. Los médicos clasifican la hemofilia de acuerdo con la magnitud de la deficiencia del factor de coagulación. Los sujetos que padecen hemofilia leve tienen aproximadamente del 5 % al 30 % de la cantidad normal (1 U/ml) de Factor VIII o Factor IX. La hemofilia moderada se caracteriza por aproximadamente del 1 % al 5 % de niveles de Factor VIII, Factor IX o Factor XI normales, mientras que los sujetos que padecen hemofilia grave tienen menos del 1 % de la cantidad normal de Factor VIII, Factor IX o Factor XI. Las deficiencias pueden identificarse indirectamente mediante el ensayo de tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT). El ensayo APTT mide la cantidad de tiempo necesaria para que se forme un coágulo sanguíneo, que es mayor en pacientes con deficiencia de Factor VIII (hemofilia A), deficiencia de Factor IX (hemofilia B) y deficiencia de Factor XI (hemofilia C) en comparación con los pacientes que tienen niveles normales de factores de coagulación. Casi el 100 % de los pacientes con deficiencia de Factor VIII grave y moderada pueden diagnosticarse con un APTT. La divulgación también incluye potenciar la formación de trombina en un sujeto que no padece una deficiencia del factor de coagulación. El procedimiento comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, a un sujeto que comprende niveles de factor de coagulación normales, fisiológicos) un péptido proporcionado en el presente documento, en condiciones eficaces para potenciar la formación de trombina.

En un aspecto, el péptido inhibidor de TFPI se utiliza para aumentar la formación de coágulos sanguíneos en un sujeto. El procedimiento de aumentar la formación de coágulos sanguíneos comprende administrar al sujeto un péptido descrito en el presente documento en una cantidad y en condiciones eficaces para aumentar la formación de coágulos sanguíneos. Se apreciará que el procedimiento no requiere reestablecer por completo la cascada de coagulación para conseguir un efecto beneficioso (por ejemplo, terapéutico). Se contempla cualquier mejora o aumento en la formación de trombina o de coágulos sanguíneos que reduzca la aparición o la gravedad de los síntomas asociados a deficiencias del factor de coagulación. En la técnica se conocen procedimientos de determinación de la eficacia del procedimiento en la promoción de la formación de trombina y de coágulos sanguíneos y se describen en el presente documento.

La divulgación también incluye un procedimiento de tratamiento de un trastorno de coagulación sanguínea en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto uno o más péptidos inhibidores de TFPI, tales como uno cualquiera o más de los péptidos descritos en el presente documento, en una cantidad y en condiciones eficaces para tratar el trastorno de coagulación sanguínea en el sujeto. En un aspecto, el péptido es un péptido recombinante o sintético que inhibe la actividad TFPI. Los "trastornos de coagulación" incluyen trastornos hemostáticos causados por una actividad de factor de coagulación sanguínea deficiente y una actividad de plaquetas deficiente. Los factores de la coagulación sanguínea incluyen, pero sin limitación, Factor V (FV), FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXIII, FII (responsable de la hipoprotrombinemia) y factor de von Willebrand. Las deficiencias de los factores se producen, por ejemplo, por un acortamiento de la semivida *in vivo* del factor, por propiedades de unión del factor alteradas, por defectos genéticos del factor y por una concentración del factor reducida en plasma. Los trastornos de la coagulación pueden ser congénitos o adquiridos. Los posibles defectos genéticos incluyen deleciones, adiciones y/o sustituciones dentro de una secuencia de nucleótidos que codifica un factor de coagulación cuya ausencia, presencia y/o sustitución, respectivamente, tienen un impacto negativo sobre la actividad del factor de coagulación. También se producen trastornos de la coagulación por el desarrollo de inhibidores o autoinmunidad (por ejemplo, anticuerpos) contra factores de coagulación. En un ejemplo, el trastorno de coagulación es hemofilia A. Como alternativa, el trastorno de coagulación es hemofilia B o hemofilia C.

Los trastornos plaquetarios están causados por una función deficiente de las plaquetas o por una cantidad anómalamente baja de plaquetas en la circulación. El recuento plaquetario bajo puede deberse, por ejemplo, a una infra producción, a un secuestro de plaquetas, o a una destrucción de plaquetas descontrolada. La trombocitopenia (déficit plaquetario) puede presente por diversas razones, incluyendo quimioterapia y otra terapia con fármacos, radioterapia, cirugía, pérdida de sangre accidental y otras patologías. Las patologías ejemplares que implican trombocitopenia son: anemia aplásica; trombocitopenia idiopática o inmunitaria (ITP), incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática asociada con cáncer de mama; ITP asociada a VIH y púrpura trombocitopénica trombótica relacionada con VIH; tumores metastásicos que dan lugar a trombocitopenia; lupus eritematoso sistémico, incluyendo esplenomegalia del síndrome lúpico neonatal; síndrome de Fanconi; déficit de vitamina B12; déficit de ácido fólico; anomalía de May-Hegglin; síndrome de Wiskott-Aldrich; enfermedad hepática crónica; síndrome mielodisplásico asociado con trombocitopenia; hemoglobinuria nocturna paroxística; trombocitopenia profunda aguda después de terapia con Fab C7E3 (Abciximab); trombocitopenia aloinmunitaria, incluyendo trombocitopenia aloinmunitaria materna; trombocitopenia asociada con anticuerpos antifosfolipídicos y trombosis; trombocitopenia autoinmunitaria; trombocitopenia inmunitaria inducida por fármacos, incluyendo trombocitopenia inducida por carboplatino y trombocitopenia inducida por heparina; trombocitopenia fetal; trombocitopenia gestacional; síndrome de Hughes; trombocitopenia lúpica; pérdida de sangre accidental y/o masiva; trastornos

mieloproliferativos; trombocitopenia en pacientes con neoplasias malignas; púrpura trombocitopénica trombótica, incluyendo microangiopatía trombótica que se manifiesta como síndrome de púrpura trombocitopénica trombótica y hemolítico-urémico en pacientes con cáncer; púrpura postransfusional (PTP); anemia hemolítica autoinmunitaria; perforación de divertículo yeyunal de tipo oculto; aplasia eritroide pura; trombocitopenia autoinmunitaria; nefropatía epidémica; disfunción renal aguda asociada con rifampicina; trombocitopenia de Paris-Trousseau; trombocitopenia aloimunitaria neonatal; hemoglobinuria nocturna paroxística; cambios hematológicos en cáncer de estómago; síndromes urémico hemolíticos (por ejemplo, afecciones urémicas en la infancia) y manifestaciones hematológicas relacionadas con infección vírica, incluyendo virus de hepatitis A y trombocitopenia asociada a CMV. Los trastornos plaquetarios también incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Von Willebrand, disfunción plaquetaria paraneoplásica, trombastenia de Glanzman y enfermedad de Bernard-Soulier. Otros trastornos hemostáticos sensibles a tratamiento con un péptido inhibidor de TFPI incluyen, pero sin limitación, afecciones hemorrágicas inducidas por traumatismo; un déficit en uno o más factores de contacto, tales como FXI, FXII, precalicreína y quininógeno de alto peso molecular (HMWK); déficit de vitamina K; un trastorno relacionado con fibrinógeno, incluyendo afibrinogenemia, hipofibrinogenemia y disfibrinogenemia; y déficit de alfa2 antiplasmina. En una realización, el péptido inhibidor de TFPI se utiliza para tratar sangrado excesivo, tal como sangrado excesivo causado por cirugía, traumatismo, hemorragia intracerebral, enfermedad hepática, enfermedad renal, trombocitopenia, disfunción plaquetaria, hematomas, hemorragia interna, hemartrosis, hipotermia, menstruación, gestación y fiebre hemorrágica del Dengue. En el contexto de la divulgación, todos los trastornos anteriores se consideran “trastornos de la coagulación sanguínea”.

En un aspecto, el péptido inhibidor de TFPI de la invención se utiliza para invertir los efectos (en su totalidad o en parte) de uno o más anticoagulantes en un sujeto. En la técnica se conocen numerosos anticoagulantes e incluyen, por ejemplo, heparina; derivados de coumarina, tales como warfarina o dicumarol; TFPI; AT III; anticoagulante lúpico; péptido anticoagulante de nematodos (NAPc2); inhibidores de FVIIa; FVIIa con sitio activo bloqueado (FVIIai); FIXa con sitio activo bloqueado (FIXai); Inhibidores de FIXa; inhibidores de FXa incluyendo fondaparinux, idraparinux, DX-9065a y razaxabán (DPC906); FXa con sitio activo bloqueado (FXai); inhibidores de FVa o FVIIIa, incluyendo proteína C activada (APC) y trombomodulina soluble; inhibidores de trombina, incluyendo hirudina, bivalirudina, argatrobán y ximelagatrán; y anticuerpos o fragmentos de anticuerpos que se unen a un factor de coagulación (por ejemplo FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXIII, FII, FXI, FXII, factor de von Willebrand, precalicreína o quininógeno de alto peso molecular (HMWK)).

Como se usa en el presente documento, “tratar” y “tratamiento” se refiere a cualquier reducción en la gravedad y/o aparición de síntomas asociados con un trastorno de la coagulación sanguínea. Por consiguiente, “tratar” y “tratamiento” incluye medidas terapéuticas y profilácticas. Un experto habitual en la técnica apreciará que cualquier grado de protección de, o de mejora de, o trastorno o síntoma de, coagulación sanguínea asociado con los mismos es beneficioso para un sujeto, tal como un paciente humano. La calidad de vida de un paciente se mejora reduciendo cualquier grado de gravedad de los síntomas en un sujeto y/o retrasando la aparición de los síntomas. Por consiguiente, en un aspecto, el procedimiento se realiza tan pronto como sea posible, después de que se haya determinado que un sujeto está en riesgo de desarrollar un trastorno de la coagulación sanguínea (por ejemplo, se detecte una deficiencia en un factor de coagulación (por ejemplo, FVIII, FIX o FXI)) o tan pronto como sea posible después de que se detecte un trastorno de la coagulación sanguínea (por ejemplo, hemofilia A, hemofilia B o hemofilia C). En un aspecto adicional, el péptido se administra para proteger, en su totalidad o en parte, contra una pérdida de sangre excesiva durante una lesión o una cirugía.

A la vista de lo anterior, la invención proporciona un péptido para su uso en un procedimiento para el tratamiento de un sujeto, tal como un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad en la que la inhibición del TFPI es beneficiosa. En un aspecto, la enfermedad o el trastorno es un trastorno de la coagulación sanguínea. El sujeto padece una enfermedad o un trastorno o está en riesgo de padecer una enfermedad o un trastorno (o un acontecimiento biológico adverso, tal como una pérdida excesiva de sangre). El procedimiento comprende administrar al sujeto el péptido de la invención en una cantidad y en condiciones eficaces para tratar o prevenir, total o parcialmente, la enfermedad o el trastorno. La invención también proporciona un péptido para su uso en la fabricación de un medicamento. Por ejemplo, el péptido puede utilizarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno de la coagulación sanguínea, como se describe con detalle en el presente documento.

En algunas realizaciones, es ventajoso administrar a un sujeto un ácido nucleico que comprenda una secuencia de ácido nucleico que codifique un péptido de unión al TFPI (por ejemplo, un péptido inhibidor del TFPI) de la invención. En un aspecto, dicho ácido nucleico se proporciona en lugar de, o además de, un péptido inhibidor del TFPI. Adicionalmente, en el presente documento y en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20030045498, se describen vectores de expresión, secuencias reguladoras de ácidos nucleicos, procedimientos de administración, y similares.

Un régimen de administración particular para un sujeto particular dependerá, en parte, del péptido inhibidor del TFPI de la invención que se use, de la cantidad de péptido de unión al TFPI (por ejemplo, péptido inhibidor del TFPI) administrado, de la vía de administración, de la dolencia particular que se esté tratando, de cuestiones relevantes con respecto al receptor, y de la causa y grado de cualquiera de los efectos secundarios. La cantidad de péptido administrado a un sujeto (por ejemplo, a un mamífero, tal como un ser humano) y las condiciones de administración (por ejemplo, tiempo de administración, vía de administración, régimen de dosificación) son suficientes para afectar

a la respuesta biológica deseada durante un intervalo de tiempo razonable. La dosificación depende típicamente de diversos factores, incluyendo el péptido inhibidor del TFPI particular empleado, de la edad y del peso corporal del sujeto, así como de la existencia y gravedad de cualquier enfermedad o trastorno en el sujeto. El tamaño de la dosis también será determinado por la vía, tiempo y frecuencia de administración. Por consiguiente, el médico puede valorar la dosificación y modificar la vía de administración para obtener el efecto terapéutico óptimo, y los expertos habituales en la técnica conocen bien técnicas convencionales de búsqueda de intervalos. Puramente, a modo de ilustración, en un aspecto, el procedimiento comprende administrar, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 µg/kg a aproximadamente 100 µg/kg o más, dependiendo de los factores mencionados anteriormente. En otras realizaciones, la dosificación puede variar de 1 µg/kg hasta aproximadamente 75 µg/kg; o de 5 µg/kg hasta aproximadamente 50 µg/kg; o de 10 µg/kg hasta aproximadamente 20 mg/kg. En determinadas realizaciones, la dosis comprende de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 1 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2 mg/kg, 2,3 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg o 10 mg/kg) de péptido. Dada la naturaleza crónica de muchos trastornos de la coagulación sanguínea, se contempla que un sujeto reciba el péptido inhibidor del TFPI durante un ciclo de tratamiento que se prolonga durante semanas, meses o años, y que pueda requerir una o más dosis diarias o semanales. En otras realizaciones, el péptido inhibidor del TFPI se administra para tratar una afección aguda (por ejemplo, hemorragia causada por cirugía o traumatismo, o episodios inhibidores/autoinmunitarios de factores en sujetos que reciben terapia de reemplazo de factor coagulación) durante un período de tratamiento relativamente corto, por ejemplo, de uno a 14 días.

En la técnica se conocen bien procedimientos de administración adecuados de una composición fisiológicamente aceptable, tal como una composición farmacéutica que comprende un péptido descrito en el presente documento. Aunque para administrar un péptido, es posible utilizar más de una vía, una vía particular puede proporcionar una reacción más inmediata y más eficaz que otra. Dependiendo de las circunstancias, una composición farmacéutica se aplica o se instila en las cavidades corporales, se absorbe a través de la piel o de las membranas mucosas, se ingiere, se inhala y/o se introduce en la circulación. En un aspecto, una composición que comprende un péptido inhibidor de TFPI se administra por vía intravenosa, intraarterial o intraperitoneal, para introducir el péptido de la invención en la circulación. La administración no intravenosa también es apropiada, particularmente con respecto a compuestos terapéuticos de bajo peso molecular. En determinadas circunstancias, es deseable suministrar una composición farmacéutica que comprenda el péptido inhibidor del TFPI, por vía oral, tópica, sublingual, vaginal, rectal, pulmonar; a través de inyección por medios intracerebrales (intraparenquimales), intracerebroventriculares, intramusculares, intraoculares, intraportales, intralesionales, intramedulares, intratecales, intraventriculares, transdérmicos, subcutáneos, intranasales, uretrales o entéricos; mediante sistemas de liberación sostenida; o mediante dispositivos de implantación. Si se desea, el péptido inhibidor de TFPI se administra por vía regional mediante administración intraarterial o intravenosa alimentando una región de interés, por ejemplo, mediante la arteria femoral por suministro en la pierna. En una realización, el péptido se incorpora en una micropartícula como se describe, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos 5.439.686 y 5.498.421 y en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos 2003/0059474, 2003/0064033, 2004/0043077, 2005/0048127, 2005/0170005, 2005/0142205, 2005/142201, 2005/0233945, 2005/0147689. 2005/0142206, 2006/0024379, 2006/0260777, 2007/0207210, 2007/0092452, 2007/0281031 y 2008/0026068. Como alternativa, la composición se administra por implantación de una membrana, esponja u otro material apropiado en el que la molécula deseada se ha absorbido o encapsulado. Cuando se utiliza un dispositivo de implantación, en un aspecto, el dispositivo se implanta en cualquier tejido adecuado y el suministro de la molécula deseada es, en diversos aspectos, mediante difusión, en bolo de liberación medida, o administración continua. En otros aspectos, el péptido inhibidor de TFPI se administra directamente al tejido expuesto durante los procedimientos quirúrgicos o el tratamiento de lesiones, o se administra mediante transfusión de procedimientos sanguíneos. En experto en la técnica conoce bien estrategias de administración terapéutica, algunas de las cuales se describen adicionalmente, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N.º 5.399.363.

Para facilitar la administración, en una realización, el péptido de unión al TFPI (por ejemplo, péptido inhibidor de TFPI) se formula en una composición fisiológicamente aceptable que comprende un transportador (es decir, vehículo, adyuvante, tampón o diluyente). El transportador particular empleado está limitado únicamente por cuestiones físico-químicas, tales como solubilidad y ausencia de reactividad con el péptido, y por la vía de administración. En la técnica se conocen bien transportadores fisiológicamente aceptables. Como formas farmacéuticas ilustrativas adecuadas para uso inyectable se incluyen, sin limitación, soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 5.466.468). Adicionalmente, se describen formulaciones inyectables, por ejemplo, en Pharmaceutics and Pharmacy Practice, J. B. Lippincott Co., Filadelfia. Pa., en Banker y Chalmers. eds., páginas 238-250 (1982), y en ASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, 4ª ed., páginas 622-630 (1986)). Opcionalmente, una composición farmacéutica que comprende un péptido proporcionado en el presente documento se coloca en envases, junto con material de envasado que proporciona instrucciones con respecto al uso de dichas composiciones farmacéuticas. Generalmente, dichas instrucciones incluyen una expresión tangible que describe la concentración del reactivo, así como, en determinadas realizaciones, cantidades relativas de excipientes, principios o diluyentes que pueden ser necesarios para reconstituir la composición farmacéutica.

Cuando sea apropiado, el péptido de unión al TFPI (por ejemplo, péptido inhibidor del TFPI) de la invención, se administra en combinación con otras sustancias y/u otras modalidades terapéuticas, para conseguir un efecto biológico adicional o aumentado. Los tratamientos conjuntos incluyen, pero sin limitación, factores de coagulación recombinantes o derivados del plasma, tratamientos para la profilaxis de hemofilia, inmunosupresores, antagonistas de anticuerpos inhibidores de factores plasmáticos (es decir, antiinhibidores), antifibrinolíticos, antibióticos, terapia hormonal, agentes antiinflamatorios (por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o sustancias antiinflamatorias esteroideas), procoagulantes y analgésicos. En un aspecto, el procedimiento es una terapia adyuvante para regímenes de tratamiento tradicional con factores de reemplazo que implica la administración a un sujeto, por ejemplo, de FXIII, FXII, FXI (por ejemplo, HEMOLEVEN® (Laboratoire francais du Fractionnement et des Biotechnologies, Les Ulis, Francia) y concentrado de FXI (BioProducts Laboratory, Elstree, Hertfordshire, UK)), FX, FIX (por ejemplo Factor de coagulación IX BENEFIX® (Wyeth, Madison, NJ), ALPHANINE® SD (Grifols, Los Ángeles, CA), MONONINE® (CSL Behring, King of Prussia, PA), BEBULIN-VH™ (Baxter, Deerfield, IL); PROFILNINE® SD (Grifols, Los Angeles, CA); o PROPLEX T™ (Baxter, Deerfield, IL)), FVIII (por ejemplo ADVATE™ (Baxter, Deerfield, IL); HELIXATE® FS (CSL Behring, King of Prussia, PA); REFACTO® (Wyeth, Madison, NJ), XYNTHA™ (Wyeth, Madison, NJ), KOGENATE® y KOGENATE® FS (Bayer, Pittsburgh, PA); ALPHANATE® (Grifols, Los Angeles, CA); HEMOPHIL M™ (Baxter, Deerfield, IL); KOATE®-DVI (Talecris Biotherapeutics-USA, Research Triangle Park, NC); o MONARC-M™ (Baxter, Deerfield, IL)), FVIIa (por ejemplo NOVOSEVEN® FVIIa (Novo Nordisk, Princeton, NJ) y concentrado de FVII (Baxter Bioscience, Vienna, Austria, o BioProducts Laboratory, Elstree, Hertfordshire, UK)), FV, FVa, FII, y/o FIII. En algunos casos, el sujeto también recibe FEIBA VH Immuno™ (Baxter BioScience, Vienna, Austria), que es una fracción plasmática humana estéril liofilizada con actividad de derivación de inhibidor de factor VIII. FEIBA VH Immuno™ contiene aproximadamente las mismas unidades de actividad de derivación de inhibidor de factor VIII y de Factores del Complejo de Protrombina (factores II, VII, IX y X y proteína C). Otros tratamientos conjuntos ejemplares incluyen, sin limitación, precalicreína, quininógeno de alto peso molecular (HMWK), factor de Von Willebrand, factor tisular y trombina. Como alternativa o adicionalmente, el péptido inhibidor de TFPI se formula conjuntamente con uno o más péptidos inhibidores de TFPI diferentes. En un aspecto, la administración del péptido de unión al TFPI permite reducir la dosis del compuesto terapéutico que se requiere para conseguir una respuesta biológica deseada.

La divulgación por tanto incluye administrar a un sujeto o un péptido de unión al TFPI (por ejemplo, un péptido inhibidor del TFPI) de la invención (o péptidos múltiples inhibidores del TFPI), en combinación con una o más sustancias adecuadas adicionales, administrándose cada una de ellas de acuerdo con un régimen adecuado para ese medicamento. Las estrategias de administración incluyen administración concurrente (es decir, administración sustancialmente simultánea) y administración no concurrente (es decir, administración a tiempos diferentes, en cualquier orden, bien solapándose o no) del péptido inhibidor del TFPI y uno o más agentes adicionalmente adecuados. Se apreciará, que diferentes componentes se administran opcionalmente en las mismas composiciones o en composiciones distintas, y mediante las mismas vías de administración o diferentes.

En algunas realizaciones, el péptido de la invención se conjuga con un radical, por ejemplo, una fracción terapéutica o diagnóstica, tal como las fracciones de detección y tratamientos conjuntos descritos anteriormente. Como alternativa o adicionalmente, el péptido se administra en combinación con un compañero de interacción (por ejemplo, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, anticalina, un aptámero o un *spiegelmer*) que (a) se une al péptido y (b) es terapéuticamente activo y/o está unido a una fracción que proporciona funcionalidad adicional al compañero de interacción (por ejemplo, un agente terapéutico, de diagnóstico, o de detección). Las fracciones adecuadas incluyen, pero sin limitación, fotosensibilizadores, colorantes, radionúclidos, complejos que contienen radionúclidos, enzimas, toxinas, anticuerpos, fragmentos de anticuerpo y agentes citotóxicos y, en algunos casos, la fracción posee actividad terapéutica (es decir consigue un efecto biológico ventajoso o deseado). Los conjugados peptídicos o el par formado entre el compañero de interacción y el péptido, son adecuados para su uso en cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, tal como los procedimientos de tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad o un trastorno o que está en riesgo de padecer una enfermedad o un trastorno.

La divulgación también proporciona un procedimiento para identificar un compuesto de unión al TFPI, tal como un péptido que se une al TFPI. En un aspecto, el procedimiento comprende (a) poner en contacto un péptido que comprenda el dominio 1 de Kunitz (KD1) del TFPI con un péptido de unión al TFPI descrito en el presente documento y un compuesto de ensayo, en condiciones que permitan la formación de complejos entre el péptido de unión al TFPI y KD1. El procedimiento comprende adicionalmente (b) medir los complejos péptido de unión al TFPI-KD1 formados en la etapa (a), y (c) comparar el número de complejos péptido de unión al TFPI-KD1 formados en presencia del compuesto de ensayo con el número de complejos péptido de unión al TFPI-KD1 formados en ausencia del compuesto de ensayo. Una reducción en el número de complejos péptido de unión al TFPI-KD1 formados en presencia del compuesto de ensayo en comparación con el número de complejos péptido de unión al TFPI-KD1 formados en ausencia del compuesto de ensayo indica que el compuesto de ensayo es un compuesto que se une al TFPI. En un aspecto, el procedimiento comprende adicionalmente la formación de complejos péptido de unión al TFPI-KD1 en ausencia del compuesto de ensayo para la comparación en la etapa (c), aunque esto no sea necesario en la medida en la que pueda obtenerse información independientemente (por ejemplo, a partir de patrones de referencia previamente preparados).

El dominio KD1, el péptido de unión al TFPI y el compuesto de ensayo, se combinan simultánea o secuencialmente,

de manera opcional, con etapas de lavado antes y/o después de la adición del péptido de unión al TFPI y/o del compuesto de ensayo. En una realización, el péptido que comprende KD1 se pone en contacto con un péptido de unión al TFPI descrito en el presente documento, en condiciones que permitan la formación de complejos péptido de unión al TFPI-KD1, el péptido de unión al TFPI no unido se retira, y los complejos KD-péptido restantes se ponen en contacto con un compuesto de ensayo. El desplazamiento del péptido de unión al TFPI de los complejos péptido-TFPI se detecta, e indica que el compuesto de ensayo es un compuesto que se une al TFPI. El desplazamiento se detecta, por ejemplo, midiendo el número de complejos péptido de unión al TFPI-KD1 antes y después de la exposición al compuesto de ensayo.

Los complejos péptido de unión al TFPI-KD1 se detectan y/o se miden (cuantifican) utilizando cualquier medio de detección adecuado, incluyendo medios de detección conocidos en la materia para la detección de péptidos en una muestra. Por ejemplo, en una realización de la invención, el péptido de unión al TFPI comprende un marcador que genera una señal. En el presente documento se describen marcadores ejemplares e incluyen, por ejemplo, radionúclidos, colorantes fluorescentes, isótopos, sustratos enzimáticos y enzimas. El procedimiento comprende medir la señal generada por los complejos péptido de unión al TFPI-KD1 y comparar la señal generada por los complejos péptido de unión al TFPI-KD1 en presencia del compuesto de ensayo, con la señal generada por los complejos péptido de unión al TFPI-KD1 formados en ausencia del compuesto de ensayo. Una reducción en la señal de una muestra que comprende complejos péptido de unión al TFPI-KD1 expuesta al compuesto de ensayo (en comparación con la señal generada por una muestra similar de complejos péptido de unión al TFPI-KD1 no expuesta al compuesto de ensayo) indica que la formación del complejo se ha inhibido o alterado, y que el compuesto de ensayo es un compuesto que se une al TFPI.

La divulgación también proporciona un procedimiento para identificar un compuesto que se une al TFPI que interfiere con interacciones entre el TFPI y el FXa. El procedimiento se basa, al menos en parte, en el sorprendente descubrimiento de que el KD1 del TFPI se une a un exositio del FXa y contribuye a la inhibición de la actividad FXa del TFPI. En un aspecto, el procedimiento comprende poner en contacto un péptido que consiste esencialmente en KD1 (es decir, un péptido que comprende KD1 en ausencia de KD2) con FXa en presencia de un compuesto de ensayo en condiciones que permitan la unión de KD1 con FXa. El procedimiento comprende adicionalmente comparar la unión entre KD1-FXa en presencia del compuesto de ensayo con la unión entre KD1-FXa en ausencia del compuesto de ensayo. Una disminución en la unión KD1-FXa en presencia del compuesto de ensayo en comparación con la unión KD1-FXa en ausencia del compuesto de ensayo, indica que el compuesto de ensayo es un compuesto que se une al TFPI. La unión entre KD1 y FXa puede detectarse y/o cuantificarse utilizando cualquier procedimiento, tal como los procedimientos descritos en el presente documento. Por ejemplo, el KD1 o el FXa se marcan, y la señal generada por los complejos KD1-FXa expuestos al compuesto de ensayo, se compara con la señal generada por los complejos KD1-FXa no expuestos al compuesto de ensayo.

Los procedimientos de la divulgación para identificar compuestos que se unen al TFPI son particularmente sensibles a las diversas técnicas de exploración a alto rendimiento conocidas en la materia. Cualquier “compuesto de ensayo” (por ejemplo, molécula pequeña, péptido, proteína (tal como un anticuerpo o fragmento del mismo), peptidomimético, o polinucleótido (ADN o ARN) es adecuado para la exploración utilizando los procedimientos descritos en el presente documento. Si se desea, utilizando los procedimientos descritos en el presente documento, se explora una colección, población, o biblioteca de compuestos de ensayo, con respecto a la unión del TFPI (y, opcionalmente, actividad anti TFPI). Existen diversas bibliotecas diferentes que se utilizan para realizar la identificación de inhibidores del TFPI, incluyendo, pero sin limitación, bibliotecas de compuestos químicos, bibliotecas de productos naturales y bibliotecas combinatorias que comprenden péptidos y/o moléculas orgánicas. En algunos aspectos, una biblioteca de productos químicos, consiste en análogos estructurales de compuestos conocidos o de compuestos que se identifican como “aciertos” o “guías” mediante otros procedimientos de exploración. Las bibliotecas de productos naturales son colecciones de sustancias aisladas de microorganismos, animales, plantas u organismos marinos, o sustancias producidas por estos. Las bibliotecas combinatorias se componen de grandes cantidades de péptidos o compuestos orgánicos, típicamente como una mezcla. Los procedimientos descritos en el presente documento son también útiles para la exploración de una biblioteca de presentación o de ácidos nucleicos, tal como una biblioteca de presentación de levaduras, una biblioteca de presentación de bacterias, una biblioteca de presentación de fagos, una biblioteca de presentación de ribosomas, una biblioteca de presentación de ARNm, una biblioteca de ARN o una biblioteca de ADN. En el ejemplo1 se ilustra un procedimiento de exploración de una biblioteca de presentación. Los procedimientos de exploración de alto rendimiento incluidos en la divulgación incluyen procedimientos automáticos que permiten la exploración de decenas a cientos de compuestos de ensayo.

En otro aspecto, el procedimiento de la invención para identificar un compuesto que se une al TFPI, comprende poner en contacto un péptido que comprende (o consiste en) KD1, con un compuesto de ensayo, y detectar la unión del compuesto de ensayo con un sitio de unión al TFPI definido por los restos de aminoácidos de KD1 correspondientes a los restos Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ile55 del TFPI humano, tal como un sitio de unión definido por los restos Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ile38, Ile46, Phe47 e Ile55 del TFPI humano. En una realización, el sitio de unión se define por los restos de aminoácidos correspondientes a los restos Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ala37, Ile38, Phe44, Ile46, Phe47 e Ile55 del TFPI humano. El sitio de unión corresponde al sitio de unión del TFPI de JBT1857, un péptido de unión al TFPI que inhibe la actividad TFPI es diversos ensayos funcionales.

Los restos de aminoácidos del sitio de unión al TFPI descritos en el presente documento son en referencia a la secuencia de aminoácidos del TFPI humano y la numeración se refiere a la posición del aminoácido enumerado en relación al extremo N del TFPI humano. Únicamente con el fin de ilustrar la posición del sitio de unión al TFPI, la secuencia de aminoácidos de un fragmento del TFPI humano que comprende KD1 se proporciona como SEQ ID NO: 4234 (DSEEDEEHTIITDTELPPLKLMHSF**CAFKADDG-PCKAIMKRFFFNIFTRQCEEFIGG CEGNQNRFESLEECKKMC**TRDNA (en negrita se indican los aminoácidos 26-75 que codifican el dominio 1 de Kunitz, KD1)). Los aminoácidos correspondientes de otros polipéptidos de TFPI (tales como polipéptidos de TFPI de diferentes organismos o fragmentos de polipéptidos de TFPI) se identifican, por ejemplo, alineando una secuencia de aminoácidos del polipéptido con la SEQ ID NO: 4234. Aunque, en otra realización, el péptido que comprende el KD1 de TFPI no comprende otras regiones de la proteína TFPI responsable de la actividad de TFPI, otras realizaciones suponen el uso de un péptido que comprende los aminoácidos 1-160 del TFPI humano (que comprende el KD1 y el KD2) o que comprende el TFPI humano de longitud completa (que contiene KD1-KD3).

La unión de un compuesto de ensayo con el sitio de unión al TFPI definido en el presente documento, se detecta utilizando cualquiera de diversos procedimientos, incluyendo los procedimientos de detección descritos en el presente documento. Un procedimiento ejemplar para detectar la unión emplea resonancia magnética nuclear (RMN) para reconocer desplazamientos químicos en restos de aminoácidos dentro del sitio de unión al TFPI. Los desplazamientos químicos en las posiciones de aminoácidos 28-30, 32, 46, 47 y 55, y opcionalmente, en las posiciones 27, 31, 36-38 y 44 del TFPI, indican interacción del compuesto de ensayo con estos puntos de contacto de aminoácidos en el TFPI. Para determinar la presencia o la ausencia de desplazamientos químicos en aminoácidos particulares resultantes de la unión con el compuesto de ensayo, los datos de RMN obtenidos del complejo compuesto de ensayo-KD1 se comparan con los datos de RMN obtenidos del péptido KD1 libre. Adicionalmente, en los ejemplos se describe el uso de RMN para detectar la unión entre un compuesto de ensayo y el KD1 del TFPI.

Como alternativa, la unión de un compuesto de ensayo con el sitio de unión al TFPI definido en el presente documento, se determina indirectamente detectando alteraciones en cuanto a la capacidad del KD1 del TFPI para interaccionar con sus compañeros de unión naturales, por ejemplo, FVIIa o FXa. En este sentido, el procedimiento comprende poner en contacto con el FVIIa, el péptido que comprende el KD1 del TFPI, en presencia del compuesto de ensayo, en condiciones que permitan la unión del KD1 con el FVIIa, y la unión entre KD1 y FVIIa se compara con la unión entre KD1 y FVIIa en ausencia del compuesto de ensayo. Como alternativa o adicionalmente, el procedimiento comprende poner en contacto con el FXa, el péptido que comprende el KD1 del TFPI, en presencia del compuesto de ensayo, en condiciones que permitan la unión entre KD1 y FXa, y comparar la unión entre KD1 y FXa en presencia del compuesto de ensayo con la unión entre KD1 y FXa en ausencia del compuesto de ensayo. Opcionalmente, el péptido que comprende KD1 también comprende KD2, y el procedimiento comprende poner en contacto el péptido con FXa en presencia de un compuesto de ensayo en condiciones que permitan la unión entre KD2 y FXa, y la unión entre KD2 y FXa se compara con la unión entre KD2 y FXa en ausencia del compuesto de ensayo. Una disminución en la unión entre KD1 y FVIIa, en la unión entre KD1 y FXa o en la unión entre KD2 y FXa, en presencia del compuesto de ensayo (en comparación con la unión entre KD1 y FVIIa, con la unión entre KD1 y FXa, o con la unión entre KD2 y FXa en ausencia del compuesto de ensayo) indica que el compuesto de ensayo es un compuesto que se une al TFPI. El procedimiento comprende opcionalmente poner en contacto KD1 y/o KD2 con FVIIa y/o con FXa en ausencia del compuesto de ensayo como una referencia para comparar la unión en presencia del compuesto de ensayo.

La unión del KD con el FVIIa o el FXa se determina y/o cuantifica utilizando cualquier procedimiento adecuado para detectar interacciones entre proteínas, de tal manera que los procedimientos descritos en el presente documento utilizan marcadores detectables. Como alternativa, la unión del compuesto de ensayo con el sitio de unión al TFPI se detecta utilizando un ensayo enzimático. La actividad enzimática del FVIIa o del FXa es un equivalente adecuado para evaluar la unión de las proteínas con el KD1 o el KD2 del TFPI; los compuestos de ensayo que se unen al sitio de unión al TFPI definidos en el presente documento que inhiben la actividad del TFPI, dando como resultado una actividad aumentada del FVIIa y del FXa. En el presente documento se describen con detalle ensayos enzimáticos para evaluar la actividad del FVIIa o del FXa.

Adicionalmente, en los procedimientos de la divulgación esta incluye compuestos identificados como compuestos que se unen al TFPI, así como composiciones que comprenden uno o más compuestos identificados. En la técnica se conocen procedimientos para aislar o purificar un compuesto, tal como un compuesto que se une al TFPI (por ejemplo, un péptido que se une al TFPI) identificado como se describe en el presente documento, y se han descrito anteriormente. En algunos aspectos, los compuestos que se unen al TFPI, identificados como se describe en el presente documento, son inhibidores del TFPI que regulan negativamente o anulan una o más actividades del TFPI. En una realización, la divulgación incluye un procedimiento para purificar un compuesto que inhibe la actividad del FXa. El procedimiento comprende poner en contacto un péptido que comprende el KD1 del TFPI con un compuesto, en condiciones que permitan la formación de complejos ente el compuesto y el KD1, retirar el compuesto no unido y disociar los complejos compuesto-KD1 para liberar el compuesto, que se une al TFPI. Se proporciona el uso de un inhibidor del TFPI identificado y/o purificado como se describe en el presente documento para la fabricación de un medicamento, tal como un medicamento para el tratamiento de un trastorno de la coagulación sanguínea, así como un procedimiento para el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad o que está en riesgo de padecer una enfermedad, que comprende administrar al sujeto un inhibidor del TFPI.

Además, se proporciona un procedimiento de inhibición del TFPI humano, en el que el procedimiento comprende poner en contacto el TPFI humano como un inhibidor que se une al TFPI humano en un sitio de unión definido por los restos de aminoácidos Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ile55. Otro aspecto de la divulgación incluye un procedimiento para el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad o que está en riesgo de padecer una enfermedad. El procedimiento comprende administrar al sujeto un inhibidor que se une al TFPI humano en un sitio de unión definido por los restos de aminoácidos Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ile55. En un aspecto, el sitio de unión al TFPI humano se define por los restos de aminoácidos Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ile38, Ile46, Phe47 e Ile55, tal como un sitio de unión definido por los restos de aminoácidos Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ala37, Ile38, Phe44, Ile46, Phe47 e Ile55. Cualquier inhibidor que se ponga en contacto con el sitio de unión al TFPI definido en el presente documento y que inhiba (regule negativamente o anule) una o más actividades del TFPI, es adecuado para su uso en el contexto del procedimiento. El inhibidor del TFPI es, opcionalmente, un péptido de unión al TFPI, tal como un péptido de unión al TFPI que tiene las características descritas en el presente documento.

Adicionalmente, la divulgación incluye medios de almacenamiento informático y procedimientos para modelar compuestos candidatos del TFPI en el sitio de unión al TFPI definido en el presente documento. Puede usarse modelado de proteínas tridimensional (3D) junto con modelos 3D de diversos compuestos de ensayo de unión al TFPI (por ejemplo, péptidos o moléculas pequeñas) para determinar el ajuste entre los compuestos y los aminoácidos diana en el TFPI. Dado que la eficacia de un compuesto de ensayo en la inhibición del TFPI puede limitarse si el compuesto no permanece conectado al TFPI durante un periodo de tiempo suficiente para efectuar una respuesta biológica, la tendencia de los dos a permanecer acoplados puede predecirse para crear una tasa de afinidad.

Analizando la superficie 3D de la proteína TFPI y el ajuste del compuesto correspondiente con la superficie a la vista de la tasa de afinidad, pueden crearse modificaciones en el compuesto (por ejemplo, péptido) para mejorar tanto el número de puntos de contacto entre la superficie y el compuesto y la fuerza de los enlaces en los puntos de contacto. La eficacia de los candidatos basados en productos químicos e inhibidores del TFPI basados en péptidos puede modelarse de manera similar utilizando esta técnica, que facilita el diseño lógico de compuestos que se unen al TFPI. Un modelo informático de la superficie tridimensional (3D) del KD1 permite ensayar la capacidad de diversos péptidos o compuestos químicos para conectarse a un subconjunto de aminoácidos identificado que define un sitio de unión al TFPI e inhiben el KD1. Una superficie de la proteína KD1 se modela en un espacio 3D en un ordenador, particularmente una superficie unida por los aminoácidos diana en KD1. Los modelos 3D de diversos péptidos pueden, por ejemplo, emparejarse con la superficie para determinar cómo muchos de los aminoácidos del TFPI diana se ponen en contacto con el péptido y también crear una tasa de afinidad prediciendo cuánto tiempo permanecerá el péptido conectado con la superficie diana.

Cambiando el modelo de péptido y repitiendo el modelado informático, pueden generarse rápidamente tasas de afinidad para una familia de péptidos. Si se desea, pueden escogerse variantes peptídicas más prometedoras (por ejemplo, un segundo péptido que comprenda una o más sustituciones dentro de la secuencia de aminoácidos de un péptido parental) para ensayo físico adicional.

La divulgación proporciona medios de almacenamiento informático que tiene instrucciones ejecutables por ordenador que, cuando se ejecutan en el procesador de un ordenador, implementan un procedimiento de modelado de la interacción entre puntos tridimensionales (3D) seleccionados en una proteína KD1 TFPI y un compuesto de ensayo. El procedimiento comprende obtener un modelo 3D de estructura proteica para la proteína KD1 TFPI; determinar una relación 3D entre un subconjunto de aminoácidos seleccionado en la estructura proteica, en el que el subconjunto de aminoácidos seleccionado comprende Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ile55; modelar una superficie unida por el subconjunto de aminoácidos seleccionado; obtener un modelo 3D del compuesto de ensayo de un compuesto de ensayo; emparejar el modelo 3D del compuesto de ensayo con la superficie unida por el subconjunto de aminoácidos seleccionado; e identificar puntos de contacto entre el subconjunto de aminoácidos seleccionado de la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo. Opcionalmente, el procedimiento comprende adicionalmente determinar un número de puntos de contacto entre la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo; y registrar una tasa de afinidad para el modelo 3D del compuesto de ensayo correspondiente al número de puntos de contacto. En un aspecto, el subconjunto de aminoácidos seleccionado comprende (o consiste en) Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ala37, Ile38, Phe44, Ile46, Phe47 e Ile55. Además, el procedimiento comprende opcionalmente obtener un modelo 3D del compuesto de ensayo actualizado basándose en un segundo compuesto de ensayo; emparejar el modelo 3D del compuesto de ensayo actualizado con la superficie unida por el subconjunto de aminoácidos seleccionado; e identificar, en un monitor de ordenador, los puntos de contacto identificados entre el subconjunto de aminoácidos seleccionado de la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo actualizado. En una realización, el procedimiento comprende adicionalmente determinar un número de puntos de contacto entre la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo actualizado; determinar un tipo de enlace para cada punto de contacto entre la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo actualizado; y registrar una nueva tasa de afinidad basándose en el número de puntos de contacto y un agregado de tipos de enlace para cada punto de contacto entre la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo actualizado. Si se desea, la tasa de afinidad actualizada se compara después con la nueva tasa de afinidad para determinar si el compuesto de ensayo o el segundo compuesto de ensayo tienen una mayor tasa de afinidad. Los puntos de contacto pueden mostrarse en el ordenador, facilitando de este modo la optimización o el diseño de los compuestos

que se unen al TFPI.

En otra realización, los medios de almacenamiento informático tienen instrucciones ejecutables por ordenador que, cuando se ejecutan en el procesador de un ordenador, implementan un procedimiento de comparación de un péptido para seleccionar puntos tridimensionales (3D) en una proteína de dominio 1 de Kunitz (DK1) del TFPI, comprendiendo el procedimiento crear una estructura proteica para la proteína KD1; determinar un modelo tridimensional de un subconjunto de aminoácidos seleccionado en la proteína KD1, en el que subconjunto de aminoácidos comprende Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ile55; determinar un modelo tridimensional de un péptido; ajustar el modelo 3D del péptido con el modelo 3D del subconjunto de aminoácidos seleccionado; y generar una afinidad del péptido para el subconjunto de aminoácidos seleccionado, en el que la afinidad se basa en un número de aminoácidos en el subconjunto que está en contacto con el péptido y una fuera de enlace en cada punto de contacto.

Además, se proporciona un procedimiento de comparación de un compuesto de ensayo para seleccionar puntos tridimensionales en una proteína KD1 de TFPI. El procedimiento comprende crear una estructura proteica para la proteína KD1 en una memoria de un ordenador; determinar un modelo tridimensional de un subconjunto de aminoácidos seleccionado en la proteína KD1 en un procesador del ordenador, en el que subconjunto de aminoácidos seleccionado comprende Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ile55; determinar un modelo tridimensional de un compuesto de ensayo en el procesador del ordenador; ajustar el modelo 3D del compuesto de ensayo con el modelo 3D del subconjunto de aminoácidos seleccionado en el procesador del ordenador; y generar una afinidad del compuesto de ensayo para el subconjunto de aminoácidos seleccionado en el procesador del ordenador; en el que la afinidad se basa en un número de aminoácidos en el subconjunto que está en contacto con el compuesto de ensayo y una fuerza de enlace en cada punto de contacto. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende adicionalmente, mostrar una representación 3D del ajuste entre el compuesto de ensayo y el modelo 3D del subconjunto de aminoácidos seleccionado y, opcionalmente, repetir las etapas descritas en el presente documento para una pluralidad de compuestos de ensayo y guardar las afinidades respectivas para cada una de la pluralidad de los compuestos de ensayo.

Con referencia a la Figura 58, un sistema ejemplar para implementar el procedimiento y el aparato reivindicados incluye un dispositivo informático de uso general en forma de un ordenador 110. Los componentes que se muestran con un contorno discontinuo no son técnicamente parte del ordenador 110, pero se utilizan para ilustrar la realización ejemplar de la Figura 58. Los componentes del ordenador 110 pueden incluir, pero sin limitación, un procesador 120, una memoria de sistema 130, una interfaz de memoria/gráficos 121 y/o una interfaz de E/S 122. La memoria de sistema 130 y el procesador de gráficos 190 pueden acoplarse a la interfaz de memoria/gráficos 121. Un monitor 191 u otro dispositivo de producción de gráficos pueden acoplarse al procesador de gráficos 190.

Una serie de buses de sistema puede acoplar diversos componentes del sistema incluyendo un bus de sistema de alta velocidad 123 entre el procesador 120, la interfaz de memoria/gráficos 121 y la interfaz de E/S 122, un bus frontal 124 entre la interfaz de memoria/gráficos 121 y la memoria del sistema 130 y un bus de procesamiento de gráficos avanzado (AGP) 125 entre la interfaz de memoria/gráficos 121 y el procesador de gráficos 190. El bus del sistema 123 puede ser cualquiera de los diversos tipos de estructuras de bus, incluyendo, como ejemplo, y sin limitación, arquitecturas tales que incluyen el bus de Arquitectura Estándar Industrial (ISA), el bus de Arquitectura de Microcanal (MCA) y el bus ISA mejorado (EISA). A medida que las arquitecturas de sistema evolucionan, pueden utilizarse otras arquitecturas de buses y conjuntos de chips, aunque generalmente, a menudo, siguen este patrón. Por ejemplo, compañías tales como Intel y AMD dan soporte a la Arquitectura Intel Hub (IHA) y a la arquitectura Hypertransport™ respectivamente.

El ordenador 110 incluye típicamente una diversidad de medios legibles por ordenador. El medio legible por ordenador puede ser cualquier medio disponible al que pueda acceder el ordenador 110 e incluye medios tanto volátiles como no volátiles, medios extraíbles o no extraíbles. Como ejemplo, y sin limitación, el medio legible por ordenador puede comprender medios de almacenamiento informático. Los medios de almacenamiento informático incluyen medios tanto volátiles como no volátiles, extraíbles y no extraíbles, implementados en cualquier procedimiento o tecnología para el almacenamiento de información, tal como instrucciones ejecutables por ordenador, estructuras de datos, módulos de programa u otros datos. Los medios de almacenamiento informático incluyen memoria RAM, ROM, EEPROM, flash u otra tecnología de memoria, CD-ROM, discos versátiles digitales (DVD) u otro almacenamiento de disco óptico, casetes magnéticos, cinta magnética, almacenamiento de disco magnético u otros dispositivos de almacenamiento magnético u otros elementos de almacenamiento físico que incorporan físicamente datos electrónicos y excluyen cualquier medio propagado, tales como ondas de radio o señales portadoras moduladas.

La memoria de sistema 130 incluye medios de almacenamiento informático en forma de memoria volátil y/o no volátil tal como memoria de sólo lectura (ROM) 131 y memoria de acceso aleatorio (RAM) 132. La ROM 131 del sistema puede contener datos de sistema permanentes 143, tales como datos de configuración específicos de ordenador. La RAM 132 contiene típicamente datos y/o módulos de programa que son inmediatamente accesibles para y/o están actualmente operados por el procesador 120. Como ejemplo, y sin limitación, la Figura 58 ilustra el sistema operativo 134, programas de aplicación 135, otros módulos de programa 136 y datos de programa 137.

La interfaz de E/S 122 puede acoplar el bus de sistema 123 con diversos otros buses 126, 127 y 128 que acoplan una diversidad de dispositivos internos y externos al ordenador 110. Un bus de interfaz de periféricos en serie (SPI) 126 puede conectarse a una memoria de sistema básico de entrada/salida (BIOS) 133 que contiene las rutinas básicas que ayudan a transferir la información entre elementos dentro del ordenador 110, tal como durante el arranque.

Para conectar diversos periféricos 'heredados', tales como, por ejemplo, discos flexibles 152, teclado/ratón 162 e impresora 196, puede utilizarse un súper chip de entrada/salida 160. En algunas realizaciones, el súper chip de E/S 160 puede conectarse a la interfaz de E/S 122 con un bus 127, tal como un bus de número reducido de patillas (LPC). Diversas realizaciones del súper chip de E/S 160 se encuentran ampliamente disponibles en el mercado. En una realización, el bus 128 puede ser un bus de interconexión de componentes periféricos (PCI).

El ordenador 110 también puede incluir otros medios de almacenamiento informático extraíbles/no extraíbles, volátiles/no volátiles. Únicamente como ejemplo, la Figura 58 ilustra una unidad de disco duro 140 que lee de, o escribe en, medios magnéticos no extraíbles, no volátiles. La unidad de disco duro 140 puede ser una unidad de disco duro convencional.

Los medios extraíbles, tales como una memoria de bus serie universal (USB) 153, un firewire (IEEE 1394) o una unidad de CD/DVD 156 pueden conectarse al bus PCI 128 directamente o a través de una interfaz 150. Otros medios de almacenamiento informático extraíbles/no extraíbles, volátiles/no volátiles que pueden utilizarse en el entorno operativo ejemplar incluyen, pero sin limitación, casetes de cinta magnética, tarjetas de memoria flash, discos versátiles digitales, cintas de video digital, RAM de estado sólido, ROM de estado sólido y similares.

Las unidades y sus medios de almacenamiento informático asociados analizados anteriormente e ilustrados en la Figura 58, proporcionan almacenamiento de instrucciones legibles por ordenador, estructuras de datos, módulos de programa y otros datos para el ordenador 110. En la Figura 58, por ejemplo, la unidad de disco duro 140 se ilustra como el sistema operativo de almacenamiento 144, programas de aplicación 145, otros módulos de programa 146 y datos de programa 147. Obsérvese que estos componentes pueden ser iguales o diferentes al sistema operativo 134, programas de aplicación 135, otros módulos de programa 136 y datos de programa 137. Al sistema operativo 144, programas de aplicación 145, otros módulos de programa 146 y datos de programa 147 se les proporciona diferentes números en este caso, para ilustrar que, como mínimo, son copias diferentes. Un usuario puede introducir comandos e información en el ordenador 20 a través de dispositivos de entrada tales como un ratón/teclado 162 u otra combinación de dispositivo de entrada. Otros dispositivos de entrada (no mostrados) pueden incluir un micrófono, una palanca de mandos, un controlador de juegos, una antena satélite, un escáner o similar. Estos y otros dispositivos de entrada a menudo están conectados al procesador 120 a través de uno de los buses de interfaz de E/S, tal como el SPI 126, el LPC 127 o el PCI 128, aunque pueden utilizarse otros buses. En algunas realizaciones, otros dispositivos pueden acoplarse a puertos en paralelo, interfaces de infrarrojos, puertos de juego y similares (no representados), mediante el súper chip de E/S 160.

El ordenador 110 puede funcionar en un entorno en red utilizando puertos de comunicación lógica en uno o más ordenadores remotos, tal como un ordenador remoto 180 mediante un controlador de interfaz de red (NIC) 170. El ordenador remoto 180 puede ser un ordenador personal, un servidor, un encaminador, un PC de red, un dispositivo de pares u otro modo de red común y típicamente incluye muchos o todos los elementos descritos anteriormente con respecto al ordenador 110. La conexión lógica entre el NIC 170 y el ordenador remoto 180 representado en la Figura 58 puede incluir una red de área local (LAN), una red de área amplia (WAN) o ambas cosas, pero también puede incluir otras redes. Dichos entornos de interconexión en red son comunes en oficinas, en redes informáticas de empresas, intranets e internet.

La Figura 59 ilustra un modelo 3D de una proteína TFPI 200 que muestra aminoácidos representativos 202, 204, 206 que comprenden la proteína TFPI. Una región específica de la proteína TFPI de interés es KD1, no ilustrada específicamente. La superficie mostrada se forma por la colocación de los aminoácidos que constituyen la proteína. La superficie formada por aminoácidos específicos en la región KD1 es de interés cuando se estudia o se crea un inhibidor del TFPI. Como se ha indicado con más detalle en el presente documento, los efectos biológicos de KD1 se inhiben a través de la unión de determinados aminoácidos del interior de la región KD1. Específicamente, estos aminoácidos diana incluyen Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ala37, Ile38, Phe44, Ile46, Phe47 e Ile55.

La Figura 60 ilustra un péptido 300 que se une a al menos una parte de los aminoácidos diana enumerados anteriormente.

La Figura 61 es una ilustración de un procedimiento de realización de KD1 y modelación de interacción del péptido.

Puede obtenerse un modelo 3D de una proteína (bloque 302) y almacenarse en una memoria 140 de un ordenador 110. El modelo puede generarse localmente utilizando una herramienta conocida o puede obtenerse de una fuente pública. En una realización la proteína es el KD1 del TFPI 200.

Entre un subconjunto de aminoácidos seleccionado en la estructura proteica (bloque 304) puede determinarse una relación 3D. En una realización, el subconjunto de aminoácidos seleccionado comprende Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ile55; y opcionalmente además comprende Ala27, Asp31, Lys36 e Ile38; y opcionalmente también comprende Ala37 y Phe44, aunque para que la unión tenga un efecto inhibidor (por ejemplo terapéutico) no se requiere cada uno de los aminoácidos enumerados en el presente documento. Esto es, los subconjuntos de este grupo también pueden tener además propiedades de interés.

Para el subconjunto de aminoácidos particular de interés, puede modelarse una superficie unida por el subconjunto de aminoácidos seleccionado. Puede definirse un perímetro externo por aquellos aminoácidos que no tienen otros aminoácidos de interés a cada lado. Puede definirse una textura de la superficie por la localización 3D de cada aminoácido en el subconjunto (bloque 306).

Puede generar un modelo 3D de un compuesto de unión al TFPI candidato (por ejemplo, un péptido) de interés y almacenarse en una memoria 140 del ordenador 110 (bloque 308).

El modelo 3D del péptido puede emparejarse o ajustarse a la superficie unida por el subconjunto de aminoácidos seleccionado (bloque 310). Puede crearse un mejor ajuste entre los dos en los puntos de interés, esto es, en los aminoácidos seleccionados de KD1. Se dispone de diversas herramientas informáticas para efectuar dicho modelado 3D así como su ajuste y pueden utilizarse para crear modelos 3D y emparejarse entre sí. Un ejemplo es la herramienta HADDOCK descrita en: “de Vries, S. J., van Dijk, A. D. J., Krzeminski, M., van Dijk, M., Thureau, A., Hsu, V., Wassenaar, T. y Bonvin, A. M. J. J. (2007), HADDOCK versus HADDOCK: New features and performance of HADDOCK2.0 on the CAPRI targets. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, 69: 726-733. doi: 10.1002/prot.21723”.

Los puntos de contacto entre el modelo de la superficie del subconjunto de aminoácidos seleccionado de la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo (por ejemplo, péptido) pueden identificarse, almacenarse y opcionalmente mostrarse en un monitor 191 del ordenador 110 (bloque 312). Puede modificarse un compuesto (por ejemplo, un péptido) para aumentar el número de puntos de contacto o la fuerza de los enlaces en los puntos de contacto. Para facilitar el modelado de este efecto, puede desarrollarse una métrica, descrita también más adelante, para medir la afinidad de unión del compuesto con la proteína de interés, en el ejemplo que nos ocupa KD1.

Adicionalmente, los puntos de contacto entre el modelo de la superficie y el modelo 3D del compuesto pueden contarse (bloque 314) y puede registrarse una tasa de afinidad para el modelo 3D del compuesto, que corresponde al número de puntos de contacto (bloque 316). Por ejemplo, si los 14 aminoácidos enumerados anteriormente están identificados y 12 de los 14 están realmente en contacto, o unidos, por el modelo 3D del compuesto, puede calcularse y registrarse un índice de afinidad de 12/14 o 0,86.

Sin embargo, la tasa de afinidad, como una medida de con que fuerza se acopla un compuesto candidato y, por lo tanto, cuánto tiempo puede permanecer acoplado a KD1, puede describirse con más precisión en términos de no solo el número de enlaces de interés sino también del tipo de enlace. El tipo de enlace para cada punto de contacto también puede determinarse (bloque 318). Con respecto a los péptidos que se unen al TFPI, los enlaces hidrófobos que tienen una distancia intermolecular de ≤ 4 angstrom pueden diferenciarse de los enlaces con una distancia intermolecular de 2,6-3,2 angstrom. En una realización, a los enlaces menores de 3,2 angstrom se les puede asignar un peso de 1,5 y a los enlaces > 3,2 angstrom un peso de 1,25. La tasa de afinidad puede actualizarse o recalcularse en función del tipo de enlace utilizando esta, u otra, ponderación (bloque 320). Por ejemplo, si en el ejemplo anterior, 5 de los enlaces son enlaces cortos y 7 de los enlaces son enlaces largos, la nueva tasa de afinidad puede ser (5*1,5 + 7*1,25)/14 = 1,16.

Si solo 7 aminoácidos de KD1 están identificados y 4 están en contacto con enlaces cortos, la tasa de afinidad puede ser (4*1,5)/7 = 0,86. Sin embargo, en este caso, cuando se hacen comparaciones con otras tasas de afinidad, se consideraran pocos aminoácidos identificados. Por ejemplo, todas las tasas podrían normalizarse con un patrón basándose en sitios diana deseados totales.

Si no van realizarse más repeticiones, puede tomarse la rama No del bloque 322 y los resultados pueden guardarse para futuros análisis y toma de decisiones (bloque 324). Si van a analizarse péptidos adicionales, o variantes del péptido previamente ensayado, puede tomarse la rama Sí del bloque 322 y puede generarse un nuevo modelo o uno actualizado del péptido de interés u obtenerse y almacenarse (bloque 326) de otra manera. Las etapas de los bloques 310 a 320 pueden repetirse y los resultados del proceso actual pueden compararse con los resultados de procesos previos para determinar qué péptidos/variantes tienen las mayores tasas de afinidad y merecen mayor estudio, incluyendo un posible ensayo físico.

La capacidad de identificar sitios particulares con modelado 3D y de generar una tasa comparativa permite procesar y comparar cientos, sino miles, de muestras, con relativa facilidad, evitando dedicar un tiempo y un coste de cristalografía de rayos X. Esta técnica puede ser particularmente aplicable al modelado asociado a los aminoácidos Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47, Ile55, Ala27, Asp31, Lys36, Ile38, Phe2, Ala37 y Phe44 del KD1 del TFPI.

Todo el documento pretende estar relacionado como una divulgación unificada, y debe entenderse que se contemplan todas las combinaciones de las características descritas en el presente documento, incluso si la combinación de las características no aparece en su conjunto en la misma frase o párrafo o sección de este documento. Por ejemplo, cuando se describe la terapia con proteínas, las realizaciones que implican terapia con polinucleótidos (utilizando polinucleótidos/vectores que codifican la proteína) se contemplan específicamente y, al revés, esto también es cierto. Aunque la invención anterior se ha descrito con algún detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de facilitar su entendimiento, será rápidamente obvio para los expertos en la técnica, a la luz de las enseñanzas de esta invención, que pueden realizarse determinados cambios y modificaciones en la misma. La invención incluye, por ejemplo, todas las realizaciones de la invención más limitadas en su alcance de cualquier manera que las variaciones específicamente mencionadas en líneas anteriores. Con respecto a aspectos de la invención descritos como un género, todas las especies individuales se consideran individualmente aspectos distintos de la invención. Con respecto a aspectos de la invención descritos o reivindicados “un”, “una” o “uno”, debe entenderse que estos términos significan “uno(a) o más” a menos que el contexto requiera sin ambigüedad un significado más limitado. Con respecto a elementos descritos como uno o más dentro de un conjunto, debe entenderse que se contemplan todas las combinaciones dentro del conjunto.

Ejemplos

La invención, así descrita en líneas generales, podrá entenderse mejor con referencia a los siguientes ejemplos, proporcionados como ilustración sin pretender limitar la invención. En la medida en que cualquier ejemplo contenga contenido que se encuentre fuera del ámbito de las reivindicaciones, éste se incluye únicamente con fines de referencia.

Ejemplo 1

El siguiente ejemplo describe la producción, identificación y exploración de péptidos con respecto a la unión al TFPI.

Se obtuvieron péptidos candidatos de proveedores comerciales (por ejemplo, PolyPeptide Laboratories SAS (Estrasburgo, Francia) y JPT Peptide Technologies GmbH (Berlín, Alemania)). Anteriormente se proporcionan procedimientos para sintetizar péptidos candidatos. Los péptidos candidatos se sintetizaron como sales de trifluoroacetato (TFA) con una pureza >90 % o >60 %. Todos los péptidos se disolvieron en DMSO a una concentración de reserva de 10 mM. Se identificaron secuencias peptídicas de unión al TFPI utilizando una biblioteca de presentación de ARNm. La tecnología de presentación de ARNm es superior a otras técnicas de exploración de bibliotecas al permitir una diversidad de 10^{14} secuencias diferentes dentro de un conjunto de partida y evitar, por ejemplo, las etapas *in vivo* necesarias en la presentación en fagos. En resumen, la tecnología implica ligar directamente ARNm con su péptido candidato codificado a través de una molécula de puromicina (Figura 5). El procedimiento de presentación de ARNm se describe también en la Publicación de Patente Internacional n.º WO 2005/051985 y en Liu y col., Methods in Enzymology, 318, 268-293 (2000). El TFPI se inmovilizó en un soporte sólido a través de biotina y se expuso a complejos de péptido candidato-ARN. Los complejos de péptido candidato-ARN unidos al TFPI se aislaron, y se realizó la transcripción inversa del ARN para obtener ADN codificante. Se obtuvieron aglutinantes de alta afinidad después de efectuar de seis a diez rondas de selección, utilizando una estrategia de evasión competitiva. Muchos de los péptidos candidatos tenían una longitud de 31 aminoácidos (27 aminoácidos aleatorizados y 2 aminoácidos flanqueando los dos extremos terminales).

Los péptidos seleccionados se sintetizaron y se sometieron a optimización de péptidos utilizando un análisis con escáner basado en micromatriz para identificar fragmentos peptídicos que conservaban afinidad de unión por TFPI. Por ejemplo, se realizó un escáner basado en micromatriz de JBT0047 utilizando una serie de fragmentos de péptido de 20 aminoácidos, cuyas secuencias se solapaban en 19 aminoácidos. En resumen, se imprimieron péptidos modificados con aminooxiacetato en N terminal, en portaobjetos de vidrio epóxico de Corning. Después de lavar y secar los portaobjetos, éstos se trataron en una estación de incubación TECAN HS400™. Los portaobjetos se lavaron durante dos minutos en solución salina tamponada con Tris con TWEEN 20® al 0,1 % (TBST) y se bloquearon durante 30 minutos en tampón SuperBlock™ T-20 basado en Tris (5 mM $CaCl_2$) (Pierce). Después de bloquear, los portaobjetos se lavaron durante 2,5 minutos en TBST. Los portaobjetos se incubaron posteriormente con TFPI marcado con DYLIGHT™ 649 (1 µg/ml en tampón SuperBlock™ T-20 basado en Tris) ($CaCl_2$ 5 mM)) durante 45 minutos, y se lavaron dos veces con TBST en flujo continuo durante diez minutos. Los portaobjetos se sometieron a un lavado final con tampón citrato de sodio salino durante dos minutos y se secaron al aire durante cuatro minutos. Los portaobjetos se escanearon en un escáner Axon GenePix® 4000B, y los escáneres se analizaron utilizando el programa informático GenePix® Pro. Los análisis de truncamiento N y C terminal complementaron el análisis con escáner. Los resultados del escáner basado en micromatriz demostraron que el péptido JBT0293 se unía a TFPI con la afinidad más alta. Se generó una serie de mutantes de sustitución basándose en la secuencia de aminoácidos de JBT0293 y ensayó con respecto a las propiedades de unión al TFPI.

La afinidad de un subconjunto de péptidos por el TFPI se demostró mediante un ensayo de tipo (ELISA), ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA de unión (CE_{50})) realizado con péptidos biotinilados. Placas MaxiSorp (Nunc) de 96 pocillos se recubrieron con TFPI 3 µg/ml en tampón de recubrimiento (Na_2CO_3 15 mM, $NaHCO_3$ 35 mM, pH 9,6) durante una noche. Las placas se lavaron tres veces con tampón de lavado 350 µl (HNaT: NaCl 175 mM, HEPES 25 mM, $CaCl_2$ 5 mM, Tween 80 al 0,1 %, pH 7,35) y posteriormente se bloquearon con extracto de

levadura al 2 % 200 µl en HNaT durante 2 horas. Después, las placas se lavaron tres veces con HNaT 350 µl. Los péptidos candidatos biotinilados se diluyeron desde una reserva de DMSO 1/200 en HNaT. La concentración de péptido inicial era de 50 µM si no aparecía precipitado durante la dilución 1/200 de la solución de reserva del péptido 10 mM. Si se formaban precipitados, se realizaban prediluciones de la reserva del péptido en DMSO. Los péptidos diluidos se aplicaron a las placas Maxisorp, se generaron diluciones en serie (1/3), y estas se incubaron durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La incubación se realizó después de una etapa de tres lavados (HNaT 350 µl). El péptido unido se detectó por incubación con estreptavidina conjugada con peroxidasa de rábano picante (1 hora), seguido de etapas de tres lavados con HNaT y posterior conversión cromogénica de TMB (3,3'5,5'-tetrametilbencidina) añadida. El ensayo se ilustra en la Figura 6A.

Generalmente, la unión del péptido al TFPI inmovilizado tenía un fondo significativamente superior. Los valores de CE_{50} de los péptidos biotinilados se proporcionan en las Figuras 32-39. En la Figura 7 se representa la curva de unión de un péptido que se une al TFPI, JBT0132. Se calculó que el valor de CE_{50} de JBT0132 era de aproximadamente 2,2 nM.

Además, se realizó un ELISA de competición (CI_{50}) utilizando, como "rastreadores", péptidos biotinilados que se unían al TFPI, que competían con péptidos candidatos no biotinilados por la unión con el TFPI. El principio del ensayo se representa en la Figura 6B. Placas MaxiSorp de 96 pocillos (Nunc) se recubrieron con TPFI 3 µg/ml en tampón de recubrimiento (Na_2CO_3 15 mM, $NaHCO_3$ 35 mM, pH 9,6) durante una noche. La concentración de TFPI puede alterarse dependiendo de las condiciones particulares del ensayo; en otros ensayos ELISA CI_{50} citados en el presente documento, la capa de recubrimiento contenía TFPI 0,5 µg/ml. Las placas se lavaron tres veces con tampón de lavado 350 µl (HNaT: NaCl 175 mM, HEPES 25 mM, $CaCl_2$ 5 mM, Tween 80 al 0,1 %, pH 7,35) y se bloquearon con extracto de levadura al 2 % 200 µl en HNaT durante 2 horas. Después, las placas se lavaron tres veces con HNaT 350 µl. Se aplicaron péptidos rastreadores biotinilados a una concentración correspondiente a sus valores de CE_{90} respectivos determinada en el ELISA de unión (mediana si n>2). Se diluyó una solución de reserva de péptido competidor (10 mM) a 1/33,3 en HNaT sin HSA, y se preparó una dilución en serie 1/3 con HNaT con DMSO al 3 %. La estrategia de dilución empleada en un ensayo particular dependerá de la afinidad de los péptidos. La dilución se diluyó adicionalmente con el péptido rastreador biotinilado en una proporción de 1: 6 (dilución de competidor 20 µl y péptido rastreador 100 µl). La mezcla de péptido rastreador y competidor se aplicó a la placa de microtitulación recubierta con TFPI y se incubó durante 1,5 horas. Las placas se lavaron tres veces con HNaT 350 µl. La unión del péptido-TFPI se detectó aplicando estreptavidina conjugada con HRP a la placa de microtitulación, incubando la mezcla durante una hora, lavando la placa tres veces con HNaT 350 µl, aplicando TMB (3,3'5,5'-tetrametilbencidina) y detectando la conversión cromogénica posterior de TMB por HRP. En las Figuras 8A-8D se representan los gráficos de CI_{50} para péptidos no biotinilados representativos. En la Tabla 3 se exponen las mediciones de los valores de CI_{50} de los péptidos JBT0303, JBT0120 y JBT0224.

TABLA 3

Péptido	CI_{50} [µM]	n	DT	Péptido Rastreador	Concentración de Rastreador [µM]
JBT0303	0,119	2	0,064	JBT0131	0,0409
JBT0120	0,0189	3	0,0044	JBT0124	0,0718
JBT0224	n.a.	1		JBT0126	0,240

Además del ensayo ELISA de competición (CI_{50}), se empleó un ensayo de exploración para medir números de péptidos mayores en paralelo. El ELISA de exploración es similar al ELISA de competición CI_{50} con la excepción de que solo se emplearon tres concentraciones diferentes del competidor (300 nM, 100 nM y 33,3 nM para la clase JBT0047 y 50000 nM, 16667 nM y 5556 nM para la clase JBT0122). En algunos casos, los resultados de la exploración se expresaron como porcentaje de inhibición de la señal del rastreador en relación con un péptido competitivo (péptido competitivo JBT0477 para la familia JBT0047 y péptido competitivo JBT1697 para la familia JBT0122). En las Figuras 32-39 se ofrecen los resultados del ensayo de competición CI_{50} y los resultados del ensayo de exploración de los péptidos preparados y explorados de acuerdo con los procedimientos expuestos en el presente documento. Los valores medios de CI_{50} presentados en las Figuras 32-39 se basan en una gran cantidad de ensayos en comparación con los valores presentados en la Tabla 3, y por lo tanto, los valores pueden diferir ligeramente. Los resultados del ELISA de exploración se presentan como porcentaje de inhibición de la unión del péptido rastreador JBT0131. Diversos péptidos que se analizaron utilizando el ELISA CI_{50} se clasifican en las Figuras 32-39 de acuerdo con su afinidad de unión como se expone en la Tabla 4.

TABLA 4

ELISA CI_{50} [nM] de competición para TFPI	**Grupo**
< 50 nM	**A**
50 ≤ x <100 nM	**B**
100 ≤ x < 250 nM	**C**
250 ≤ x < 1000 nM	**D**
1000 ≤ x < 5000 nM	**E**
5000 ≤ x < 10000 nM	**F**
10000 ≤ x < 50000 nM	**G**

Se identificaron péptidos de unión al TFPI ejemplares utilizando los procedimientos descritos en el presente documento y mostrados en la Tabla 5. Algunos péptidos se biotinilaron, y muchos comprendían lisinas N y C terminales para promover la solubilidad. Diversos péptidos exhibieron actividad inhibidora de TFPI en sistemas de ensayo de modelo y/o plasmáticos, como se describe más adelante.

TABLA 5

Péptido	**Parental**	**Secuencia**	**SEQ ID**
	JBT0047	QSKKNVFVFGYFERLRAK	1
JBT0047	JBT0047	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2	253
JBT0051	JBT0047	Biotinil-Ttds-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2	962
JBT0055	JBT0047	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-Ttds-Lys(biotinil)-NH2	963
JBT0131	JBT0047	Biotinil-Ttds-AFQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2	964
JBT0132	JBT0047	Biotinil-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	965
JBT0133	JBT0047	Biotinil-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAKLT-NH2	966
JBT0155	JBT0047	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	8
JBT0158	JBT0047	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2	9
JBT0162	JBT0047	Ac-KKGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	10
JBT0163	JBT0047	Ac-KKQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	11
JBT0164	JBT0047	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	12
JBT0166	JBT0047	Biotinil-Ttds-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2	968
JBT0169	JBT0047	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2	254
JBT0170	JBT0047	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2	13
JBT0171	JBT0047	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK-NH2	255
JBT0174	JBT0047	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2	14
JBT0175	JBT0047	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK-NH2	182
JBT0293	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	256
		$X_3X_4X_5KX_7NVFX_{11}X_{12}GYX_{15}X_{16}RLRAKX_{22}$	2

(continuación)

Péptido	Parental	Secuencia	SEQ ID
JBT0294	JBT0047	Ac-YQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	257
JBT0295	JBT0047	Ac-FSSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	713
JBT0296	JBT0047	Ac-FQNKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	407
JBT0297	JBT0047	Ac-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2	183
JBT0298	JBT0047	Ac-FQSKQNVFVFGYFERLRAKL-NH2	747
JBT0299	JBT0047	Ac-FQSKKNVFAFGYFERLRAKL-NH2	408
JBT0300	JBT0047	Ac-FQSKKNVFSFGYFERLRAKL-NH2	409
JBT0301	JBT0047	Ac-FQSKKNVFTFGYFERLRAKL-NH2	470
JBT0302	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVAGYFERLRAKL-NH2	258
JBT0303	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	184
JBT0304	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVLGYFERLRAKL-NH2	259
JBT0305	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVQGYFERLRAKL-NH2	260
JBT0306	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVSGYFERLRAKL-NH2	185
JBT0307	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVYGYFERLRAKL-NH2	261
JBT0308	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVFGYKERLRAKL-NH2	411
JBT0309	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVFGYYERLRAKL-NH2	412
JBT0310	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2	262
JBT0311	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKN-NH2	748
		TFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKF	3
JBT0049	JBT0049	Ac-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-NH2	3025
JBT0053	JBT0049	Biotinil-Ttds-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-NH2	3006
JBT0057	JBT0049	Ac-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-Ttds-lisin(biotin)-NH2	3018
JBT0190	JBT0049	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2	3031
JBT0193	JBT0049	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFKK-NH2	3073
JBT0197	JBT0049	Ac-KKTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2	3076
		VIVFTFRHNKLIGYERRY	4
JBT0050	JBT0050	Ac-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2	3047
JBT0054	JBT0050	Biotinil-Ttds-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2	3002
JBT0058	JBT0050	Ac-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-Ttds-lisin(biotin)-NH2	3003
JBT0129	JBT0050	Ac-SGRG[CTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNC]TS-NH2	3026
JBT0130	JBT0050	Biotinil-Ttds-SGRG[CTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNC]TS-NH2	3001
JBT0205	JBT0050	Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2	3029
JBT0208	JBT0050	Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNKK-NH2	3027

(continuación)

Péptido	Parental	Secuencia	SEQ ID
JBT0211	JBT0050	Ac-KKGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2	3032
JBT0212	JBT0050	Ac-KKKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2	3033
JBT0217	JBT0050	Ac-KKTKVIVFTFRHNKLIGYERRYKK-NH2	3062
JBT0218	JBT0050	Ac-KKKVIVFTFRHNKLIGYERRYNKK-NH2	3063
JBT0219	JBT0050	Ac-KKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCKK-NH2	3030
		GVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGT	5
JBT0101	JBT0101	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2	3036
JBT0052	JBT0101	Biotinil-Ttds-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2	3004
JBT0103	JBT0101	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTS-Ttds-KK-lisin(biotinil)-NH2	3005
JBT0178	JBT0101	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTKK-NH2	3028
JBT0182	JBT0101	Ac-KKGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2	3037
		KWFCGMRDMKGTMSCVWVKF	6
JBT0120	JBT0120	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2	1047
JBT0124		Biotinil-Ttds-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2	1290
JBT0247	JBT0120	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2	1213
JBT0248	JBT0120	Ac-KKSGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTSKK-NH2	1001
JBT0251	JBT0120	Ac-KKKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFKK-NH2	1202
JBT0252	JBT0120	Ac-KKCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDKK-NH2	1215
		ASFPLAVQLHVSKRSKEMA	7
JBT0122	JBT0122	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2002
JBT0126	JBT0122	Biotinil-Ttds-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2498
JBT0221	JBT0122	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2	2003
JBT0224	JBT0122	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKK-NH2	2298
JBT0225	JBT0122	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARKK-NH2	2128
JBT0226	JBT0122	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-NH2	2299
JBT0228	JBT0122	Ac-KKASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2	2016
JBT0232	JBT0122	Ac-KKGYASFPLAVQLHVSKRSKEMKK-NH2	2303
JBT0233	JBT0122	Ac-KKYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-NH2	2304

Este ejemplo proporciona procedimientos ejemplares de generación y caracterización de péptidos inhibidores del TFPI. Se descubrió que todos los péptidos de la Tabla 5 se unían al TFPI-1α humano. Los análisis de mutación demostraron que, en un péptido de unión al TFPI puede sustituirse al menos un aminoácido, conservando al mismo tiempo su afinidad por TFPI. Los péptidos de la Tabla 5 analizados en ensayos ELISA se unieron al TFPI-1α con una CE_{50} menor de 10 µM (1×10^{-5} M) y con una CI_{50} menor de 50 µM.

Ejemplo 2

Los péptidos de unión al TFPI seleccionados se caracterizaron adicionalmente en cuanto a la unión "diana antigénica". Este ejemplo demuestra que los péptidos inhibidores del TFPI exhiben afinidad reducida por proteínas que no son TFPI-1.

El TFPI-2 se seleccionó como una diana antigénica, debido a su similitud con el TFPI-1. Se estudiaron los parámetros cinéticos de los péptidos de unión al TFPI con el TFPI-1 humano (restos 29-282 fusionados en el extremo C con una etiqueta de 10 His, PM 41 kDa (R & D Systems, Minneapolis, MN, número de catálogo 2974-PI) con el TFPI-1 murino (restos 29-289 fusionados en el extremo C con una etiqueta de 10 His; PM 41 kDa (R & D Systems, número de catálogo 2975-PI)) y con el TFPI-2 (R&D Systems, Minneapolis, MN) utilizando un ensayo de resonancia de plasmón superficial BIAcore 3000™ (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, RU). Las proteínas TFPI se inmovilizaron en una microplaca C1 (GE Healthcare, Order Code: BR-1005-40) mediante química de acoplamiento de amina intentando conseguir 500 UR. Como analitos se emplearon diversos péptidos de unión al TFPI para interaccionar con las proteínas TFPI inmovilizadas. Se utilizó un caudal de 30 µl/min. Después de 180 segundos, se inyectaron 180 µl de solución peptídica a seis concentraciones diferentes que variaban de 3,84 nM a 656,25 nM, seguido de un tiempo de disociación de 480 segundos. La microplaca se regeneró con NaOH 10 mM 45 µl. Cada experimento de unión fue precedido y seguido de cuatro mediciones con tampón HBS-P (HEPES 10 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, P20 al 0,005 %) más DMSO al 1 % y P80 al 0,8 %. Para analizar los datos se empleó el programa informático BIAevaluation® Versión 4.1 (GE Healthcare). Los sensogramas se ajustaron a una curva de unión Langmuir 1:1 para determinar los valores k_{on} y k_{off} y calcular la K_D.

Determinados péptidos ensayados, por ejemplo, JBT0050, JBT0121, JBT0205 y JBT0211, se unieron a la célula blanco y las constantes de unión de estos sensogramas no pudieron determinarse. JBT0133 mostró unión débil con TFPI-1. Los sensogramas de otros péptidos dieron constantes de unión fiables. En la Tabla 6 y en las Figuras 19-21 se ofrecen resultados del análisis BIAcore de diversos péptidos inhibidores del TFPI. Cada uno de los péptidos indicados en la Tabla 6 presentó una K_D menor de 10 µM. Además de los péptidos indicados más adelante, JBT0375 y JBT0477, mutantes de sustitución de JBT0293 en la posición de aminoácido 5 (JBT0375) o en las posiciones de aminoácido 5 y 10 (JBT0477), también mostraron una K_D menor de 10 µM. En las Figuras 9A y 9B se proporcionan sensogramas de dos de los péptidos.

TABLA 6

Péptido	**k_{on}(1/Ms)**	**k_{off}(1/s)**	**K_D(M)**
JBT0047	$4,0 \times 10^{5}$	$1,9 \times 10^{-2}$	$4,7 \times 10^{-8}$
JBT0120	$1,17 \times 10^{6}$	$4,78 \times 10^{-2}$	$4,08 \times 10^{-8}$
JBT0131	$1,4 \times 10^{5}$	$6,0 \times 10^{-2}$	$4,31 \times 10^{-7}$
JBT0132	$3,55 \times 10^{4}$	$3,26 \times 10^{-2}$	$9,17 \times 10^{-7}$
JBT0224	$6,39 \times 10^{4}$	$1,95 \times 10^{-2}$	$3,05 \times 10^{-7}$
JBT0293	$6,0 \times 10^{5}$	$5,6 \times 10^{-2}$	$9,5 \times 10^{-8}$
JBT0297	$5,0 \times 10^{5}$	$1,4 \times 10^{-2}$	$2,9 \times 10^{-8}$
JBT0303	$8,13 \times 10^{5}$	$2,75 \times 10^{-2}$	$3,4 \times 10^{-8}$
JBT0305	$7,5 \times 10^{5}$	$3,1 \times 10^{-2}$	$6,1 \times 10^{-8}$

También se examinó la interacción con la diana antigénica TFPI-2. La señal máxima generada de la interacción del péptido candidato con el TFPI-2 humano fue mucho más baja que las señales obtenidas con TFPI-1 como un compañero de interacción. El análisis cinético de las señales de unión baja con TFPI-2 era propenso a error; por lo tanto, se utilizó una comparación visual de sensogramas para estimar la afinidad de unión. En las Figuras 10A y 10B se proporciona un sensograma que ilustra la unión de JBT0120 con TFPI-1 y TFPI-2. JBT0120 se une a TFPI-2 con una afinidad 10 veces menor en comparación con su afinidad de unión para TFPI-1. También se descubrió que JBT0132 mostraba una afinidad al menos 10 veces mayor por TFPI-1 que por TFPI-2.

Los datos proporcionados con este ejemplo confirman que los péptidos inhibidores de TFPI se unen específicamente a TFPI-1.

Ejemplo 3

El siguiente ejemplo describe la caracterización de la actividad inhibidora de TFPI de péptidos seleccionados identificados en el Ejemplo 1 utilizando ensayos de inhibición de tenasa extrínseca y de inhibición de FXa. Ambos ensayos son predictivos de actividad en sistemas plasmáticos. El ensayo de tenasa extrínseca da una idea de la influencia de los péptidos sobre (a) la interacción de FXa y TFPI y (b) la interacción del complejo FXa-TFPI con el complejo TF-FVIIa. El ensayo de inhibición de FXa solo mide la influencia de un péptido sobre la interacción de FXa y de TFPI.

El complejo de tenasa extrínseco es responsable de la activación de FX y FIX después del inicio del proceso de coagulación. El complejo extrínseco está compuesto por el FVIIa, el Factor Tisular (TF) y el sustrato FX. Para determinar la influencia de los péptidos sobre la inhibición mediada por TFPI del complejo de tenasa extrínseco, se estableció un ensayo de enzima acoplada. Los péptidos se diluyeron a 1/6,25 desde reservas 10 mM (en DMSO) y adicionalmente se diluyeron en tampón o en DMSO en diluciones en serie 1/4 para impedir que se produjese una precipitación no deseada. El TFPI se diluyó en HNaCa-HSA o en BSA (HEPES 25 mM, NaCl 175 mM, $CaCl_2$ 5 mM; HSA o BSA al 0,1 %; pH 7,35). El FVIIa, el TF lipidado, las vesículas fosfolipídicas (DOPC/POPS 80/20) y el sustrato cromogénico específico para FXa (S-2222 (disponible en DiaPharma, West Chester, OH)), todos diluidos en HNaCa-HSA, se añadieron a placas de 96 pocillos. Después de un período de incubación, se añadieron diluciones de TFPI y de péptido, dando como resultado una concentración final de DMSO de 2,5 % (si presente en la reserva peptídica). La activación de FX se inició añadiendo FX a los pocillos. La conversión del sustrato cromogénico mediada por FXa se determinó observando un aumento en la absorbancia utilizando un lector de microplaca. La cantidad de FXa generada a determinados momentos se calculó a partir de las lecturas de DO. El FXa generado a los 20 minutos después de iniciar la reacción se consideró para el cálculo de la CE_{50} a partir de representaciones gráficas de la concentración de péptido frente a la inhibición del TFPI (%).

La inhibición funcional del TFPI también se examinó utilizando un ensayo de inhibición de FXa. Un sustrato cromogénico específico de FXa (S-2222) y TFPI, ambos diluidos en HNaCa-HSA, se añadieron a placas de 96 pocillos. Los péptidos se diluyeron a 1/6,25 a partir de reservas 10 mM (en DMSO o Agua Destilada) y se diluyeron adicionalmente en diluciones en serie de 1/4 en tampón o DMSO para impedir que se produjese una precipitación no deseada. Se añadieron diluciones de péptidos (2,5 µl) a las placas de 96 pocillos, dando como resultado una concentración final de DMSO al 2,5 % (si presente en la reserva peptídica). La conversión de sustrato cromogénico se desencadenó por la adición de FXa, y los parámetros cinéticos de la conversión se midieron en un lector de microplaca. Dado que el FXa inhibe al TFPI lentamente, las lecturas de DO después de 115 minutos se consideraron para el cálculo de los valores de CE_{50} a partir de representaciones gráficas de la concentración de péptido frente a la inhibición del TFPI (%).

En la Tabla 7 y en las Figuras 22-27 se proporcionan los resultados del ensayo tenasa extrínseca y del ensayo de inhibición del FXa.

TABLA 7

	Ensayo de Inhibición del FXa		**Ensayo de Tenasa Extrínseca**	
	CE_{50} [µM]	**% de inhibición a 2,5 µM**	**CE_{50} [µM]**	**% de inhibición a 2,5 µM**
JBT0120	0,9	45	0,9	45
JBT0132	1,2	36	0,1	10
JBT0224	n.a.	26	3,5	18
JBT0303	1,2	61	n.a.	8

En referencia a la Tabla 7, JBT0120, JBT0132 y JBT0224, restablecieron la activación FX mediada por el complejo extrínseco en presencia de TFPI-1 con una CE_{50} de <2 µM, dando como resultado una inhibición de la actividad de TFPI de entre aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 %. JBT0047 (CE_{50}=1,4 µM), JBT0131 (CE_{50} =2,2 µM) y JBT0293 (CE_{50}=2,9 µM) también restablecieron la actividad del complejo extrínseca en presencia de TFPI-1. Además, JBT0120, JBT0132, JBT0224 y JBT0303 restablecieron la actividad FXa en presencia de TFPI-1 con una CE_{50} de <5 µM, dando como resultado una inhibición de la actividad de TFPI de entre aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 %, en el ensayo de inhibición de FXa. JBT0047 (CE_{50}=0,7 µM), JBT0131 (CE_{50} =8,2 µM), JBT0293 (CE_{50}=1,3 µM), JBT0297 (CE_{50}=0,6 µM) y JBT0305 (CE_{50}=2,3 µM) también restablecieron la actividad de FXa en presencia de TFPI-1 en el ensayo de inhibición de FXa. Este ejemplo confirma que los péptidos de la invención son antagonistas del TFPI.

Ejemplo 4

En este ejemplo, la actividad inhibidora del TFPI de los péptidos se estableció utilizando un ensayo basado en plasma.

La influencia de los péptidos sobre la generación de trombina se midió por duplicado mediante trombografía automática calibrada en un lector Fluoroskan Ascent® (Thermo Labsystems, Helsinki, Finlandia; filtros de excitación a 390 nm y de emisión a 460 nm) seguido de la escisión lenta del sustrato fluorogénico específico de trombina, Z-Gly-Gly-Arg-AMC (Hemker, Pathophysiol. Haemost. Thromb., 33, 4-15 (2003)). Para el ensayo, se obtuvo plasma de pacientes con deficiencia de FVIII o FIX (George King Bio-Medical Inc., Overland Park, KN). La actividad del factor de coagulación residual de cada uno de los plasmas era inferior del 1 %. Como un modelo para la deficiencia de FVIII, mediada por anticuerpo, se incubó plasma normal agrupado congelado (George King Bio-Medical Inc., Overland Park, KN) con plasma anti FVIII humano termoinactivado de alta titulación suscitado en cabra (4490 BU/ml; Baxter BioScience, Viena, Austria), dando lugar a 50 UB/ml. Los plasmas se mezclaron con inhibidor de tripsina de maíz (ITM) (*corn trypsin inhitor*) (Hematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT) para inhibir la contaminación del Factor XIIa, dando como resultado una concentración final de 40 μg/ml.

El plasma previamente calentado (37 ºC) (80 μl) se añadió a cada pocillo de una microplaca de 96 pocillos (Immulon 2HB, de fondo transparente; Thermo Electron, Waltham, MA). Para desencadenar la generación de trombina por parte del Factor Tisular, se añadieron 10 μl de pequeñas cantidades que contenían reactivo bajo PPP (12 pM) de Factor Tisular humano recombinante y vesículas fosfolipídicas compuestas de fosfatidilserina, fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina (48 μM) (Thrombinoscope BV, Maastricht, Países Bajos). Los péptidos se diluyeron a 1/7,5 a partir de reservas 10 mM con DMSO, y posteriormente se diluyeron a 1/8,33 con agua destilada dando como resultado una concentración de DMSO de 12 %, proporcionando una concentración de DMSO al 0,5 % en la mezcla de ensayo final. Justo antes de poner la placa en lector previamente calentado (37 ºC), se añadieron 5 μl de solución salina tamponada con HEPES con albúmina de suero humano 5 mg/ml (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, Missouri, Estados Unidos) o DMSO al 12 % en agua destilada, seguido de adición de diluciones peptídicas o proteínas de referencia (patrón de referencia FVIII Immunate (Baxter BioScience, Viena, Austria); patrón de referencia de Actividad de Derivación del Inhibidor del Factor VIII (FEIBA) (*Factor VIII Inhibitor By-Passing Activity*) (Baxter BioScience, Viena, Austria); NovoSeven (Novo Nordisk, Dinamarca); y FIX plasmático humano purificado (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IL)). La generación de trombina se inició dispensando en cada pocillo 20 μl de reactivo FluCa (Thrombinoscope BV, Maastricht, Países Bajos) que contenía un sustrato fluorogénico y $CaCl_2$ tamponado con HEPES (100 mM). La intensidad de la fluorescencia se registró a 37 ºC.

Los parámetros de las curvas de generación de trombina resultantes se calcularon utilizando el programa informático Thrombinoscope™ (Thrombinoscope BV, Maastricht, Países Bajos) y un calibrador de trombina para corregir los efectos del filtro interno y del consumo de sustrato (Hemker, Pathophysiol. Haemost. Thromb., 33, 4-15 (2003)). Para calcular la actividad de generación de trombina de determinadas concentraciones de péptidos equivalentes a las proteínas de referencia (por ejemplo, patrón de referencia FVIII Immunate®, patrón de referencia FEIBA), las cantidades de trombina en el pico de cada curva de generación de trombina (pico de trombina, nM) se representaron gráficamente frente a las concentraciones estándar, y se ajustaron mediante un algoritmo no lineal. Basándose en esta calibración, se calcularon las actividades equivalentes de FVIII Immunate®, FIX, FEIBA o NovoSeven. En las figuras 12-18 y 28-30 se proporcionan los resultados para varios péptidos. En la Tabla 8 se proporcionan resultados representativos (*indica que se obtuvo un plasma deficiente de FVIII de un donante diferente).

TABLA 8

	% de actividad equivalente de FVIII en plasma deficiente de FVIII a 10 μM de péptido	**actividad equivalente de FEIBAI en plasma con FVIII inhibido a 10 μM de péptido [mU/ml]**
JBT0120	37,4*	298
JBT0132	5,3	41
JBT0224	16,2	191
JBT0303	20,8	253

Con referencia a la Tabla 8, JBT0120, JBT0132, JBT0224 y JBT0303 mejoraron la generación de trombina dependiente de TFPI en plasma con empobrecimiento de FVIII, a niveles que superaban el 1 % del nivel de generación de trombina en plasma que contenía FVIII (% de actividad equivalente de FVIII). Los péptidos ensayados mostraron una actividad equivalente de FVIII de aproximadamente 5 %-40 % en plasma con deficiencia de FVIII. Como se ilustra en las Figuras 11A y 11B, JBT0120 y JBT0132 mejoraron el pico de trombina y el pico de tiempo, de una manera dependiente de la dosis.

También se ensayaron mutantes de sustitución basándose en la secuencia de aminoácidos de JBT0293 en un ensayo basado en plasma, así como en el ensayo de inhibición de tenasa extrínseca e inhibición de FXa descritos en el Ejemplo 3. La Tabla 9 se proporciona resultados representativos.

TABLA 9

	Biacore K_D (nM)	**Inhibición de FX_a CE_{50} (μM)**	**Inhibición de tenasa extrínseca CE_{50} (μM)**	**Actividad equivalente de FVIII (mU/ml) en plasma Hem A a 1 μM de péptido**
JBT0047	47	0,7	1,4	45
JBT0293	97	1,3	2,9	48
JBT0303	34	1,2	NA	125
JBT0500	8,2	0,12	----	372
JBT0740	2,4	0,07	----	333
JBT1584	0,3	0,01	----	489

Adicionalmente, JBT0477, que comprende la secuencia de aminoácidos de JBT0293 salvo por sustituciones en las posiciones de aminoácidos 5 y 10 de la secuencia de JBT0293, mejora la generación de trombina equivalente a 413 mU/ml de FVIII (a 1 μM de péptido) en plasma con deficiencia de FVIII. La mutación por sustitución de JBT0293, dio como resultado péptidos muy optimizados con respecto a la afinidad por el TFPI y una actividad mejorada en la inhibición de FXa, en ensayos de inhibición de tenasa extrínseca y en ensayos basados en plasma.

Ejemplo 5

El siguiente ejemplo demuestra que los péptidos de la invención pueden modificarse por la adición de fracciones que potencian las propiedades fisicoquímicas o farmacocinéticas de los péptidos. Como se ilustra más adelante, la adición de PEG de 40 kDa a los péptidos descritos en el presente documento, mejora drásticamente el comportamiento farmacocinético de los péptidos. El ejemplo también describe la optimización de un péptido de unión al TFPI, JBT1857, para reducir la susceptibilidad a la proteólisis.

En la técnica se conocen procedimientos de conjugación de fracciones químicas y biológicas con péptidos. Para añadir PEG (polietilenglicol) a los péptidos descritos en el presente documento, se añadió un grupo funcional (AOA = aminooxi acetato) en el extremo N de los péptidos para acoplamiento con aldehídos y cetonas. Como alternativa, se añadió una cisteína en la parte C terminal del péptido para el acoplamiento con maleimida (Hermanson, Bioconjugate Techniques, Academic Press (1996)). Los péptidos (JBT1586) AOA-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 166) y (JBT1587) Ac-FQSKGNVFVDGYFERLAib-AKLC-NH2 (SEQ ID NO: 167) se utilizaron para la modificación N terminal y C terminal con PEG, respectivamente. AOAFQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 166) y Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC-NH2 (SEQ ID NO: 167) se incubaron con mPEG de 40 kDa-Propionaldehído (SUNBRIGHT ME-400AL2, NOF, Japón) en exceso y con mPEG de 40 kDa-maleimida (SUNBRIGHT ME-400MA, NOF, Japón), respectivamente. En comparación con la estructura de partida, Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLNH2 (JBT0740) (SEQ ID NO: 66), los péptidos PEGilados resultantes, JBT1852 y JBT1855, mostraron afinidades similares.

Los péptidos PEGilados resultantes demostraron una estabilidad significativamente aumentada en plasma y una semivida prolongada en plasma en ratones. La Figura 31 ilustra los resultados de un análisis farmacocinético del péptido libre JBT0740 (Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2) (SEQ ID NO: 66) en comparación con el péptido JBT1855 PEGilado en el extremo C (Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG(40kD))-NH2) (SEQ ID NO: 252) después de administración intravenosa a ratones. A diferencia del péptido no PEGilado, el péptido PEGilado está presente a altas concentraciones en plasma de ratón a los 100 minutos después de su administración. El péptido no PEGilado se elimina rápidamente del plasma. La Figura 40 ilustra los resultados de un análisis farmacocinético de JBT1855 después de inyección subcutánea. JBT1855 también mejoró intensamente la generación de trombina en el ensayo descrito en el Ejemplo 4 (Figura 41).

Los péptidos JBT1852 y JBT1855 se caracterizaron también en los ensayos descritos en los Ejemplos 1-4 y se compararon con JBT0740 y con otros péptidos de la familia JBT0047. La Tabla 10, expuesta a continuación, proporciona resultados representativos.

TABLA 10

	Afinidad de TFPI-1α (nM) Biacore **K_D**	**Inhibición de Fxa** **CI_{50} (μM)**	**Actividad equivalente de FVII (mU/ml) en plasma con deficiencia de FVIIII a 1 μM de péptido**	**Solubilidad** (mg/ml; PBS sin Ca^{2+} y Mg^{2+})	**Estabilidad en plasma** (semivida en minutos)	
					Ratón	Ser humano
JBT0717	1,1	0,05	421	0,97	24	>120
JBT0740	2,4	0,06	333	0,92	50	>120
JBT1584	0,3	0,02	486	2,66	40	>120
JBT1852	11,1	0,17	>1000	>1,00*	>120	>120
JBT1855	10,5	0,07	>1000	>1,00*	>120	>120
*formulado en HEPES 25 mm, pH 7,35, NaCl 175 mM						

Los péptidos indicados en la Tabla 10 también se ensayaron con respecto a la interacción con la diana antigénica TFPI-2, y generaron señales demasiado bajas como para establecer una medición de afinidad fiable. Los datos sugieren que la PEGilación no anula la actividad inhibidora de los péptidos de la invención ni afecta negativamente a la actividad por TFPI-1.

Ensayo de tenasa extrínseca basado en células

La capacidad de los péptidos de unión al TFPI descritos anteriormente para reestablecer la conversión del FX al FXa mediada por el complejo de tenasa extrínseca, también se determinó un ensayo de tenasa extrínseca basado en células. El ensayo de tenasa extrínseca basado en células también se empleó para explorar la influencia de la PEGilación sobre un péptido ejemplar de la invención que se une al TFPI, JBT0740. Células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) se contaron y sembraron en medio de crecimiento completo en una placa de 96 pocillos (plana negra con fondo transparente) a una densidad de $1{,}5x10^4$ células por pocillo. Las células crecieron durante una noche (durante aproximadamente 16 a 18 horas), se lavaron dos veces con medio basal previamente calentado, se estimularon con TNFα recombinante 1 ng/ml (Sigma Aldrich (Cat. n.º T6674) en 200 μl de medio basal durante cuatro horas a 37 ºC, y se lavaron dos veces con 200 μl de tampón de cultivo celular previamente calentado. El tampón (50 μl) contenía FVIIa (Enzyme Research Laboratories), los péptidos de unión al TFPI (disueltos bien en DMSO o en solución salina tamponada con Hepes con o sin Tween-80 al 0,1 %), o los anticuerpos αTFPI se aplicaron a las células y se incubaron durante 20 minutos a 37 ºC, lo que permitió la formación del complejo FVIIa/TF y la unión de antagonistas de TFPI con TFPI. Después del periodo de incubación, se aplicaron 50 μl de tampón de cultivo celular que contenía FX y un sustrato específico de FXa (Fluophen FXa (HYPHEN BioMed)), dando como resultado un volumen final de 100 μl de mezcla de tampón de cultivo celular sobre las células. Las concentraciones finales fueron: FVIIa 39 pM; FX 170 nM; Fluophen FXa 250 μM y DMSO al 2,5 % (cuando los péptidos se disolvieron en DMSO).

La placa de 96 pocillos se transfirió a un lector de fluorescencia previamente calentado (37 ºC) para detectar la conversión del sustrato fluorogénico específico de FXa por FXa, que generó el complejo TF/FVIIa sobre la superficie de HUVEC estimuladas. Las lecturas extraídas después de nueve minutos de incubación se utilizaron para calcular el efecto inhibidor del TFPI de los péptidos o anticuerpos de unión al TFPI. En la Tabla 11 se muestra el porcentaje de inhibición aproximado del TFPI observado a diversas concentraciones de los siguientes péptidos (pertenecientes a la familia JBT0047): JBT0717 (Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERLRAKL-NH_2) (SEQ ID NO: 61), JBT0740 (Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2) (SEQ ID NO: 66), JBT1584 (Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH_2) (SEQ ID NO: 164) y JBT1857 (Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH_2) (SEQ ID NO: 178).

TABLA 11

	% de inhibición del TFPI				
	40 μM	8 μM	1,6 μM	0,32 μM	64 μM
JBT0717	60 %	50 %	32 %	28 %	20 %
JBT0740	70 %	39 %	28 %	14 %	3 %
JBT1584	73 %	62 %	51 %	40 %	29 %
JBT1857	80 %	57 %	41 %	35 %	15 %

También se analizaron péptidos PEGilados utilizando el ensayo de tenasa extrínseca basado en células. JBT0740 (SEQ ID NO: 66) se conjugó con una fracción de PEG de 1 kD en el extremo N para producir JBT 1853 o en el extremo C para producir JBT1854. Tanto JBT1853 como JBT1854 inhibieron al TFPI a un porcentaje de 20 % o inferior, dependiendo de la cantidad de péptido utilizada en el ensayo. JBT1855, que comprendía una fracción de PEG de 40 kD en el extremo C (péptido parental, JBT0740) se comportó mejor que JBT1852, que comprendía una fracción de PEG de 40 kD en el extremo N, en el ensayo basado en células. JBT1852 actuó como mediador en la inhibición del TFPI en un porcentaje de 20-30 %, mientras que JBT1852 inhibió la actividad del TFPI en un porcentaje de 10 % o inferior.

Los péptidos de la familia JBT0120, JBT0120, JBT0415, JBT0444, JBT1426 y JBT1837 también se analizaron en el ensayo de tenasa intrínseca basado en células y se descubrió que inhibían al TFPI a un menor grado en comparación con los péptidos de la familia JBT0047. En algunas realizaciones de la invención puede desearse una actividad inhibidora reducida o parcial. Similar a los péptidos de la familia JBT0047, la optimización peptídica aumentó la actividad inhibidora del TFPI de los péptidos de la familia JBT0120.

Durante el examen de la estabilidad y actividad inhibidora de JBT1857, se determinó que la secuencia de aminoácidos del péptido contenía un sitio de escisión de proteasa entre Val9 y Asp10. La sustitución de Tle en la posición 9 (generando JBT2431) y la sustitución de Pro en la posición 10 (generando JBT2432) bloqueó la escisión del péptido y potenció la estabilidad en plasma del péptido aproximadamente tres veces, del 27 % (JBT1857) al 82 % (JBT2431) y al 76 % (JBT2432). Se identificó un supuesto sitio de escisión adicional entre Gly11 y Tyr12. Una sustitución en G11a (generando JBT2414) mejoró adicionalmente la estabilidad del péptido al 100 %. Después de 24 horas de incubación en plasma humano se determinaron todas las estabilidades mediante un ensayo ELISA cuantitativo.

Los resultados descritos anteriormente demuestran que la optimización de los péptidos de unión a TFPI descritos en el presente documento, utilizando aminoácidos no convencionales, mejoró la inhibición del TFPI y la estabilidad en plasma. Adicionalmente, los péptidos PEGilados de la invención inhiben la actividad del TFPI en un ensayo de tenasa extrínseca basado en células, comportándose los péptidos PEGilados en el extremo C mejor que los péptidos PEGilados en el extremo N. Los péptidos de unión al TFPI de la invención inhiben la actividad tanto del TFPI libre como del TFPI unido a células.

Ejemplo 6

El siguiente ejemplo ilustra la capacidad de los péptidos descritos en el presente documento para reducir el sangrado en un modelo animal.

Ratones C57B1/6NCr1 de diez semanas de vida se instalaron en jaulas durante dos semanas antes de realizar el estudio. Treinta minutos antes del corte de uña, a los animales se les administró (a) BT1855 (10 mg/kg) por vía intravenosa (i.v.) mediante la vena de la cola o por vía subcutánea (s.c.) en la región del cuello, (b) anticuerpo anti TFPI (18 mg/kg; i.v.), o (c) vehículo (NaCl 175 mM, HEPES 25 mM, pH 7,35; 10 ml/kg; i.v.). Los animales se anestesiaron con pentobarbital 80 mg/kg diez minutos antes del corte de uña. Para conseguir el sangrado, se cortó la uña del dedo pequeño de la pata trasera derecha. La pata se sumergió en una solución de NaCl al 0,9 % para recoger la sangre durante un periodo de 60 minutos. La pérdida de sangre se cuantificó después de la lisis por espectrofotometría. La temperatura se mantuvo constante a 37 ºC durante todo el experimento. En la Figura 42 se ilustran los resultados del estudio y se resumen en la Tabla 11.

TABLA 11

	JBT1855 i.v.	JBT1855 s.c.	α-TFPI i.v.	Vehículo i.v.
Media (en μl) (DT)	29,9 (71,4)	31,7 (31,5)	1,9 (1,4)	74,9 (74,6)
n.º de ratones	12	12	12	12
valor de p	0,07	0,04	0,001	

La administración intravenosa o subcutánea de JBT1855, un péptido PEGilado de la invención, redujo la pérdida de sangre en los ratones en comparación con el tratamiento solo con vehículo.

Ejemplo 7

El siguiente ejemplo describe la caracterización de las interacciones de péptido-TFPI mediante resonancia magnética nuclear y cristalografía de rayos x. En particular, el sitio de unión al TFPI de los péptidos antagonistas JBT0122 y JBT0415; los restos de JBT0303, JBT0122 y JBT0415 que interaccionan con TFPI160; y se investigó la estructura secundaria de JBT0303, JBT0122 y JBT0415, formando complejo y libres, a un nivel molecular utilizando espectros de coherencia cuántica sencilla heteronuclear de ^{14}N en 2D. La interacción de JBT1857 y del KD1 del TFPI se examinó utilizando cristalografía de rayos x, y se mapearon los restos del KD1 del TFPI que actuaban como mediadores en la unión a JBT1857.

Identificación del sitio de unión de JBT0303 en TFPI160

Se utilizó una preparación de TFPI160 marcado con ^{15}N para experimentos de titulación de TFPI160 con JBT0303. En un espectrómetro Varian 600 MHZ se registraron espectros de HSQC de una muestra de TFPI160-^{15}N 500 μM con y sin cantidades en aumento de péptido a una temperatura de 30 ºC. La interacción entre péptido-proteína mostró un comportamiento de intercambio lento ($k_{ex} << \Delta\omega$), lo que significa que cada resto de TFPI produce una señal definida para la proteína libre y para el complejo proteína-péptido. A diferencia de un comportamiento de intercambio rápido ($k_{ex} >> \Delta\omega$), en el que una mezcla produce solo un pico con una posición promedio de acuerdo con la población de la especie, un comportamiento de intercambio lento no permite rastrear las señales después de la unión del péptido. Por tanto, para localizar el sitio de unión, era preciso asignar los picos desplazados del complejo TFPI160-JBT0303. Esto requirió la preparación de una muestra de $^{13}C/^{15}N$-TFPI160 y JBT0303.

Inicialmente, se preparó una muestra con $^{13}C/^{15}N$-TFPI160 992 μM y JBT0303 1190 μM. Sin embargo, la muestra de RMN originó espectros de mala calidad con lo cual no fue posible realizar la asignación del complejo. La muestra se gelificó, probablemente debido a la formación de agregados de alto peso molecular. Por tanto, los datos de RMN adquiridos mostraron predominantemente señales que surgían de las partes más flexibles de TFPI160 marcado con isótopo. Por lo tanto, las condiciones de la muestra volvieron a investigarse para realizar experimentos posteriores. Para una serie de experimentos ^{15}N-HSQC realizados en el complejo TFPI160-JBT0303, se llegó a la conclusión de que la formación de gel podía impedirse por dilución de la muestra y adquisición de datos a temperatura elevada. La concentración final de $^{13}C/^{15}N$-TFPI160 fue de 331 μM y la que de JBT0303 fue de 397 μM. La calidad de los espectros mejoró. Debido a la menor concentración y a la relación de señal con respecto a interferencia reducida, la asignación tuvo que realizarse basándose en experimentos HNCA, HNCO y HNCOCA.

Excepto para cuatro restos previamente asignados, todos los restos que pudieron asignarse en la forma apo de TFPI160 pudieron asignarse en el complejo TFPI160-JBT0303. La asignación de algunos restos fue ambigua debido a la ausencia de picos en los espectros 3D. Además, los picos de tres restos solo fueron visibles en el espectro de HSQC del experimento de titulación original. Sin embargo, todos los picos cercanos se asignaron de modo inequívoco y, por lo tanto, la asignación de estos restos es probablemente correcta.

En la Figura 43 se muestran los cambios de desplazamiento químico de las señales de HSQC de ^{15}N-TFPI160 unido a JBT0303 en comparación con TFPI160 libre. Los restos que experimentan el desplazamiento químico más fuerte estaban exclusivamente en el dominio 1 de Kunitz. Los desplazamientos químicos de los restos F25, F28, D32, A37, T48 e Y56 fueron los que más se desplazaron (> 2 ppm). Los restos I38, I46, F47 y F54 también se desplazaron más de 1,5 ppm. No queda claro si los restos en N-terminal de F25 intervienen en la interacción con JBT0303 ya que los restos 20-24 no están asignados. L19 muestra un cambio de desplazamiento químico equivalente a ~0,6 ppm. Por tanto, a diferencia de la creencia anterior de que los aminoácidos de entre los restos 1-18 de TFPI intervenían en la unión peptídica, los datos actuales sugieren que hay poca, si hubiese alguna, unión del péptido con la cola N-terminal del TFPI. En la Figura 44 se expone un modelo en cinta de la estructura secundaria de la proteína TFPI que ilustra regiones de cambios de desplazamiento químico de señales de HSQC de TFPI160 unido a JBT0303 en comparación con TFPI160 libre.

Para identificar más particularmente el sitio de unión de JBT0303 en TFPI160, se determinaron las tasas de intercambio amida de ^{15}N-TFPI160 y ^{15}N-TFPI160+JBT0303. El experimento de intercambio de amida detecta

principalmente cambios en el entorno de la estructura peptídica midiendo el intercambio de H de los grupos amida. La frecuencia H_2O se irradia con una fuerza lo suficientemente alta para que esta no se disipe por relajación, dando como resultado una saturación completa y supresión de la señal H_2O. Un efecto secundario de este procedimiento de supresión de la señal de H_2O es que la supresión se transfiere a los NH amida que se intercambia con disolvente (intercambio H/H). La transferencia de saturación depende de la tasa de intercambio H/H que es semicuantitativa. El efecto se reduce para grupos NH más protegidos (es decir, los NH desprotegidos se atenúan más que los NH protegidos). Si un NH protegido está cerca de un H-alfa de un ligando, se observa una mayor tasa de intercambio en comparación con la forma apo. De manera similar, los intercambios de H pueden estar mediados por los grupos OH de Ser, Thr o Tyr.

Se registraron los espectros de HSQC, con o sin supresión de agua, de la forma apo ^{15}N-TFPI160 y del complejo ^{15}N-TFPI160-JBT0303. La tasa de intercambio relativo de cada resto de TFPI160 se determinó calculando la proporción de las intensidades pico en los espectros de HSQC con y sin supresión de agua. Una comparación de los conjunto de datos de ^{15}N-TFPI160 y ^{15}N-TFPI160-JBT0303 reveló que los restos 25, 26, 36, 62, 63, 127, 132 y 152 del TFPI mostraban un porcentaje de disminución de tasa de intercambio de amida mayor del 10 % en el complejo, mientras que los restos 29, 30, 42, 45, 49, 50, 56, 66 y 98 mostraron un porcentaje de aumento de tasa de intercambio mayor del 10 %.

Se incluyeron restricciones obtenidas del experimento de intercambio de amida para el cálculo de modelos HADDOCK refinados: (a) los ángulos de torsión se extraen de los cálculos de TALOS para K4, K5, V7, F8, Y12-A18 de JBT0303 (experimentos de desplazamiento químico); (b) los restos del dominio 1 de Kunitz, KD1, con cambios de desplazamiento químico de más de 1,5 ppm intervienen en la unión de JBT0303: F25, F28, D32, A37, I38, I46, F47, T48, F54 y Y56 (experimentos de desplazamiento químico); (c) el lado hidrófobo de la hélice anfipática de JBT0303 está unido al KD1: Y12 o L16 o L20 de JBT0303 se une a D32 o a A37 o a I38 o a F54 o a Y56 del KD1 (experimentos de desplazamientos químico); (d) R15 o K19 de JBT0303 se une a D31 o a D32 o a E60 del KD1 (experimentos de desplazamiento químico); (e) F8 o V9 de JBT0303 se une a F25 o a F28 del KD1 (experimentos de desplazamiento químico); (f) Y12 o F13 de JBT0303 se une a I46 o a F47 o a T48 del KD1 (experimentos de desplazamiento químico); (g) Q2 de JBT0303 se une a Y56 del KD1 (experimentos de desplazamiento químico); (h) F1 de JBT0303 se une a M39 o a F66 del KD1 (experimentos de intercambio de amida); (i) S3 o K4 o K5 de JBT0303 se une a F66 (experimentos de intercambio de amida); (j) V7 o F8 o V9 de JBT0303 se une a F25 o a C26 o a N62 o a Q63 del KD1 (experimentos de intercambio de amida); (k) V9 o D10 o G11 o R15 de JBT0303 se une a F28 o a K29 o a A30 del KD1 (experimentos de intercambio de amida); (l) Y12 o F13 de JBT0303 se une a N45 del KD1 (experimentos de intercambio de amida); (m) Y12 o F13 o E14 o R15 se une a R49 o a Q50 del KD1 (experimentos de intercambio de amida) y (n) L20 de JBT0303 se une a K36 del KD1 (experimentos de intercambio de amida). Los datos convergieron esencialmente en un modelo del complejo KD1+JBT0303.

Identificación del sitio de unión de JBT0122 en TFPI160

Al igual que con el complejo ^{13}C/^{15}N-TFPI160 + JBT0303, la muestra ^{13}C/^{15}N-TFPI160 + JBT0122 de RMN dio como resultado espectros de mala calidad debido a la formación de un gel. La concentración de 723 µM de ^{13}C/^{15}N-TFPI160 + JBT0122 condujo a la formación de agregados de orden superior. La muestra se diluyó a 361,5 µM y los espectros se registraron a 37 ºC, dando como resultado una calidad mejorada de los espectros. Se adquirieron espectros HNCO, HNCA y HNCOCA. Excepto para cinco restos, todos los picos previamente asignados de apo-TFPI160 pudieron asignarse en el complejo TFPI160-JBT0122. Los restos que experimentaron los cambios de desplazamiento químico más fuertes y probablemente que interaccionaban con el péptido a menudo no dieron como resultado picos en los espectros 3D. Sin embargo, los picos en la región enlazadora entre el dominio 1 de Kunitz (KD1) y el dominio 2 de Kunitz (KD2), también mostraron intensidades bajas. Por tanto, la asignación de estos picos es ambigua. Algunos picos solo eran visibles en el HSQC del experimento de titulación original. Su asignación fue, en la mayoría de los casos, certera, ya que los picos se solapaban en los espectros de HSCQ de TFPI160 y de TFPI160 + JBT0122.

En la Figura 45 se ilustran los cambios de desplazamiento químico de las señales de HSQC de ^{15}N-TFPI160 unido a JBT0122 en comparación con los de TFPI160 libre. Se encontraron cambios de desplazamiento químicos significativos exclusivamente en los restos del KD2. En general, el nivel de los cambios de desplazamiento químico causados por la unión de JBT0122 con TFPI160 fue menos pronunciado que el de JBT0303. Los restos con la alteración de desplazamiento químico más fuerte fueron F96, G128, G129, G132, N133 y N136. Los restos C97, E101, T111, F114, N135 y F137 se alteraron, mostrando cambios de desplazamiento químico de más de 0,5 ppm. En la Figura 46 se expone un modelo en cinta de la estructura secundaria de la proteína TFPI que ilustra regiones de cambios de desplazamiento químico de señales de HSQC de TFPI160 unido a JBT0122 en comparación con TFPI160 libre.

Identificación de restos de JBT0122 que interaccionan con TFPI160

Para la asignación de señal de la estructura secuencial de JBT0122, el péptido marcado con ^{13}C/^{15}N se produjo de manera recombinante. En resumen, el péptido se expresó como una proteína de fusión con tiorredoxina en *E. coli*. El péptido marcado con ^{13}C/^{15}N se preparó utilizando medio M9 que contenía ^{13}C-glucosa 3,0 g/l y $^{15}NH_4Cl$ 1,0 g/l. La proteína de fusión se purificó por afinidad utilizando una columna quelante de níquel y una etiqueta de polihistidina.

El péptido se escindió por trombina. La etiqueta de tiorredoxina/his y la trombina se retiraron utilizando una columna quelante de Ni y una columna de benzamidina, respectivamente. Después, el péptido se purificó por cromatografía de fase inversa. La pureza, la integridad y la identidad se verificaron con SDS-PAGE, RP-HPLC y espectrometría de masas. El JBT0122 recombinante se denominó JBT0788 y tenía dos restos adicionales en su extremo N, glicina y serina, que representan los residuos del sitio de escisión de trombina.

La asignación de JBT0788 se realizó en función de los espectros HSQC, HNCACB, HNCA, HNCO y HNN registrados a 10 ºC en un espectrómetro Varian 600 MHz y se asignó utilizando el programa informático SPARKY. La temperatura se redujo en comparación con los experimentos de RMN con TFPI160 para mejorar la calidad de los espectros. A partir de los espectros registrados, el carbono (C) carbonilo, el carbono alfa (CA), el carbono beta (CB), el protón amida (H) y el nitrógeno (N) amida de la mayoría de los restos se asignaron. La asignación de los restos H13 y R17 fue ambigua. Un HNCOCA condujo a una asignación inequívoca de estos restos.

En la Figura 47 se proporciona una tabla de asignación para JBT0788. Se observaron dos conjuntos de señales para los restos 4-12 en los espectros de JBT0788. Considerando que la estructura primaria de JBT0788 no estaba comprometida, probablemente los dos conjuntos de señales resultaron de una isomerización cis/trans del enlace peptídico entre F6 y P7. Se determinó una proporción de 76:24 para la conformación mayoritaria: minoritaria en función de las intensidades de las señales correspondientes en el espectro de HSQC. Teniendo en cuenta el desplazamiento del Cα de la prolina, la conformación mayoritaria es probablemente trans, ya que su valor Cα de 63,16 ppm es mayor que el de la conformación minoritaria (62,49 ppm).

Un objetivo de la asignación era extraer la estructura secundaria del péptido de los desplazamientos químicos del C α. Los desplazamientos químicos del Cα están influenciados por los ángulos φ y ψ y, por tanto, por la estructura secundaria del péptido. En las cadenas β, el Cα está generalmente desplazado a una ppm inferior; en las hélices α, el Cα está generalmente desplazado a una ppm mayor. Restando el valor de Cα medido de un valor de enrollamiento al azar tabulado, se calculan los valores negativos para restos en cadenas β y los valores positivos para restos en hélices α. Por tanto, un lote de valores negativos consecutivos indica una cadena β mientras que un lote de valores positivos consecutivos indica una hélice α.

JBT0788 mostró un parche amplio de valores Cα aumentados ($\Delta\delta(C\alpha) = C\alpha_{medido} - C\alpha_{enrollamiento\ al\ azar}$) lo que indica una hélice α que comprendía los restos 8 a 26. Los valores Δδ(Cα) para hélices α estables en estructuras terciarias de proteínas nativas están típicamente en el intervalo de 3-4 ppm. Los valores Δδ(Cα) de la hélice α de JBT0788 ascienden a aproximadamente 1,7 ppm, lo que indica más flexibilidad que una hélice promedio dentro de una proteína. Otra característica de JBT0788 es la prolina en la posición 7, directamente N terminal a la hélice α, que encaja bien como hélices α en proteínas que frecuentemente terminan con una prolina en el extremo N. El resto 6 tiene un fuerte valor negativo, que está producido por la prolina adyacente que se sabe que obliga a su vecino N-terminal a una conformación de tipo cadena β. El fuerte valor positivo del resto 31 C terminal es también típico para restos sin un vecino C terminal. El enlace peptídico entre F6 y P7 en JBT0788 adopta dos conformaciones, una conformación trans (76%) y una conformación cis (24%). La conformación en esta posición repercute en la conformación de los restos consecutivos. En la isoforma trans, la hélice α comienza inmediatamente después de P7; la hélice α de la isoforma cis no comienza hasta el resto L12. En la Figura 48 se muestra un modelo en cinta que ilustra la estructura secundaria de JBT0788 libre.

Los desplazamientos químicos en JBT0788 también pueden emplearse para calcular los ángulos de torsión utilizando el programa informático TALOS. TALOS es un sistema de bases de datos para la predicción empírica de ángulos de torsión de estructura φ y ψ que utiliza una combinación de cinco tipos (HA, CA, CB, CO, N) de asignaciones de desplazamiento químico para una proteína o secuencia peptídica determinada. La estrategia de TALOS es una extensión de la observación de que muchos tipos de desplazamientos químicos secundarios (es decir, diferencias entre desplazamientos químicos y sus valores de enrollamiento al azar correspondientes) están correlacionados con aspectos de la estructura secundaria de las proteínas. El objetivo de TALOS es utilizar la información de secuencia y de desplazamiento secundario para realizar predicciones cuantitativas para los ángulos φ y ψ de la estructura de la proteína y proporcionar una medición de las incertidumbres en estas predicciones. TALOS utiliza los desplazamientos secundarios de un resto determinado para predecir los ángulos φ y ψ para ese resto. TALOS también incluye la información de los restos siguientes y previos cuando se hacen predicciones para un resto determinado. La idea detrás de TALOS es que si se puede encontrar un triplete de restos en una proteína de estructura conocida con desplazamientos secundarios y secuencia similares en un triplete en una proteína diana, entonces los ángulos φ y ψ en la estructura conocida serán indicadores útiles para los ángulos en la diana. En la práctica, TALOS busca en una base de datos las 10 mejores coincidencias con respecto a un triplete determinado en la proteína diana.

Para asignar el espectro HSQC de JBT0788 formando complejo con TFPI160, se preparó una muestra que consistía en $^{13}C/^{15}N$-JBT0788 400 µM y TFPI160 400 µM. Al igual que con muestras de RMN previas de péptido y TFPI160, la muestra se gelificó. La muestra se diluyó y el sedimento se disolvió en DMSO marcado con deuterio, dando como resultado una concentración final de 300 µM de $^{13}C/^{15}N$-JBT0788 + TFPI160 y DMSO al 5%. Las mediciones se realizaron a 40 ºC. Esto mejoró la calidad de los espectros adquiridos. Los experimentos se adquirieron en el modo TROSY que representa las propiedades de relajación de una muestra parcialmente agregada. Debido a la baja concentración del complejo proteína-péptido en la muestra, se empleó tecnología de criosonda en el espectrómetro

Varian 600 MHz. La calidad de los datos resultantes fue suficiente para obtener desplazamientos estructurales de JBT0788 cuando se utilizaba la tecnología criosonda y para la adquisición de experimentos de resonancia triple por duplicado. La asignación de JBT0788 formando complejo con TFPI160 se realizó basándose en espectros HNCA, HNCOCA y HNCO. A partir de los espectros registrados, el carbono carbonilo (CO), el carbono alfa (CA), el protón amida (H) y el nitrógeno (N) amida de la mayoría de los restos se asignaron. En la Figura 49 se proporciona una tabla de asignación para JBT0788 formando complejo con TFPI160.

Una característica de apo-JBT0788 fue la presencia de dos conjuntos de señales para los restos de aminoácido 4-12, posiblemente resultantes de una isomerización cis/trans del enlace peptídico entre F6 y P7. En el complejo JBT0788-TFPI160, se observó solo un conjunto de picos, lo que implicaba que solamente una de las conformaciones se unía a TFPI160. Apo-JBT0788 también mostró un parche amplio de valores Cα Δδ(Cα) = $C\alpha_{medido}$-$C\alpha_{enrollado\ al\ azar}$ = positivo) aumentados, lo que indica una hélice α que va desde e resto 8 al resto 26. Como se ha mencionado anteriormente, los valores Δδ(Cα) para hélices α estables dentro de estructuras terciarias de proteínas nativas, se encuentran típicamente entre 3-4 ppm. Los valores Δδ(Cα) de la hélice α de apo-JBT0788 aumentan a aproximadamente 1,7 ppm, lo que indica más flexibilidad que una hélice promedio dentro de una proteína. Cuando forma complejo con TFPI, los restos 8 a 26 mostraron valores de entre 3-5 ppm, lo que indicaba la formación de una o más hélices α estables. En la Figura 50 se muestra un modelo en cinta que ilustra la estructura secundaria de JBT0788 cuando forma complejo con TFPI160. Grandes cambios de desplazamiento químico dentro de JBT0788 causados por la unión con TFPI160 se distribuyen homogéneamente en toda la longitud del péptido. Los restos que experimentan la alteración de desplazamiento químico más fuerte fueron los restos S5, A9, Q11, Y28 y K29 con más de 4 ppm. Los restos Y3, A4, V10, L12, S15, M21, A22, L23 y A24 se alteraron en más de 3 ppm.

Identificación de restos de JBT0303 que interaccionan con TFPI160

JBT0303 se produjo de manera recombinante utilizando el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para JBT0122 y se marcó con los isótopos ^{13}C y ^{15}N. El JBT0303 recombinante se denominó JBT0616 y tenía una glicina y una serina adicionales en su extremo N. La asignación de JBT0616 se realizó basándose en espectros HSQC, HNCACB y HNN que se registraron a 10 ºC en un espectrómetro Varian 500 MHz y se asignó utilizando el programa informático SPARKY. La calidad de los espectros de JBT0616 fue mejor que la de JBT0788, aunque las condiciones experimentales con respecto al tampón, temperatura, tubo de RMN y parámetros de RMN fueron idénticas. El carbono alfa (CA), el carbono beta (CB), el protón amida (H) y el nitrógeno (N) amida de la mayoría de los restos se asignaron. La asignación se basó principalmente en el espectro HNCACB, de menor sensibilidad aunque más informativo, en lugar de en el espectro HNCA. En combinación con el espectro HNN, esto dio como resultado una asignación inequívoca de todos los restos derivados de JBT0303.

En la Figura 51 se proporciona una tabla de asignación para JBT0616. La estructura secundaria se extrajo de desplazamientos químicos Cα y se determinó con TALOS utilizando las asignaciones de H, CA, CB, CO y N. Al igual que JBT0788, JBT0616 mostró un parche de valores positivos Δδ(Cα) indicativos de conformación de α helicoidal. La hélice se localizaba en la parte C terminal del péptido y comprendía los restos 10-18. Al igual que para JBT0788, los valores Δδ(Cα) de hasta 1,8 ppm se calcularon, calificando esta hélice como relativamente estable para dicho péptido corto. En la Figura 52 se muestra un modelo en cinta que ilustra la estructura secundaria de JBT0616. El fuerte valor positivo del resto 20 C terminal, al igual que el del resto 31 en JBT0788, típico para los restos sin un vecino C terminal. Los restos 1-9 N terminales de JBT0616 mostraron valores Δγ(Cα) ligeramente positivos, lo que sugería una preferencia por una estructura de α helicoidal.

La asignación de JBT0616 formando complejo con TFPI160 se realizó utilizando una muestra de péptido marcado con $^{13}C/^{15}N$ con un exceso de TFPI160 no marcado. Los espectros HSQC, HNCA, HNCOCA y HNCO se registraron en un espectrómetro Varian 800 MHz y se asignaron utilizando el programa informático SPARKY. Los espectros se registraron a 30 ºC. Utilizando estos espectros, el carbono alfa (CA), el carbono beta (CO), el protón amida (H) y el nitrógeno (N) amida de la mayoría de los restos se asignaron, como se expone en la tabla en la Figura 53. La estructura secundaria de JBT0616 formando complejo con TFPI160 se extrajo de desplazamientos químicos $C\alpha$ y se calculó con TALOS. Al igual que el péptido libre, JBT0616 formando complejo con TFPI160 presentó un parche C-terminal de valores $\Delta\delta(C\alpha)$ positivos indicativo de una conformación α helicoidal. La estabilidad de la hélice α aumentó después de la formación del complejo. Este hallazgo sugirió que la región C terminal de JBT0616 es el motivo de unión principal. Los valores $\Delta\delta(C\alpha)$ para los restos N terminales también cambiaron, aunque a un menor grado. La estructura secundaria de JBT0616 cuando formaba complejo con TFPI se ilustra en el modelo en cinta de la Figura 54.

Los cambios más significativos de los desplazamientos químicos después de la formación del complejo se observaron para los restos Q2, K5, F8, V9 y A18 de JBT0616 con más de 7 ppm. Los restos F13, R17, K19 y L20 también se alteraron y demostraron cambios de desplazamiento químico de más de 4 ppm. Los fuertes cambios de desplazamiento químico de los restos en el extremo N indican que no es solo la hélice α C terminal anfipática quien dirige la unión del péptido con TFPI160.

Los resultados de los experimentos de RMN en combinación con análisis de sustituciones en JBT0477 se utilizaron para crear un modelo de KD1 formando complejo con JBT0303 utilizando el programa informático HADDOCK (por las siglas en inglés *High Ambiguity Driven protein-protein DOCKing, acoplamiento proteína-proteína dirigido por alta*

ambigüedad). HADDOCK es una estrategia de acoplamiento de información en disquete para el modelado de complejos biomoleculares. El propio HADDOCK se diferencia de los procedimientos de acoplamiento desde el principio en que codifica información a partir de interfaces proteicas identificadas o predichas en restricciones de interacción ambigua (AIR) para dirigir el proceso de acoplamiento. La identificación del sitio de unión en TFPI160 y en los péptidos como revelan los datos de desplazamiento químico, los ángulos de torsión de los péptidos determinados mediante el programa informático TALOS y el análisis de sustitución de JBT0477, proporciona las restricciones para el cálculo de los modelos.

Para el cálculo de los modelos HADDOCK de KD1-JBT0303, se emplearon las siguientes restricciones: (a) los ángulos de torsión se extrajeron de los cálculos de TALOS para K4, K5, V7, F8, Y12-A18 de JBT0303; (b) los restos de KD1 con cambios de desplazamiento químico de más de 1,5 ppm que estaban implicados en la unión con JBT0303: F25, F28, D32, A37, I38, I46, F47, T48, F54 e Y56; (c) el lado hidrófobo de la hélice anfipática de JBT0303 estaba unido a KD1: Y12 o L16 o L20 de la unión de JBT0303 a D32 o A37 o I38 o F54 o Y56 de KD1; (d) R15 o K19 de JBT0303 se une a D31 o D32 o E60 de KD1; (e) F8 o V9 de JBT0303 se une a F25 o F28 de KD1; (f) Y12 o F13 de JBT0303 se une a I46 o F47 o T48 de KD1; y (g) Q2 de JBT0303 se une a Y56 de KD1. La interacción KD1 Q2 JBT0303 - Y56 también se tomó como una restricción para el cálculo del modelo.

Se observaron fuertes cambios de desplazamiento químico para K5 de JBT0303 después de la formación del complejo. Para los otros restos de JBT0303 considerados para dirigir la interacción péptido-proteína, los modelos coincidían bien con los datos. El modelo de KD1-JBT0303 con la energía más baja puso a F8 de JBT0303 cerca de F25 y F28 de TFPI, explicando los cambios de desplazamiento químico observados y los datos del análisis de sustitución. V9 de JBT0303 interacciona con el parche hidrófobo del KD1 incluyendo F54. Y12, F13, L16 y L20 de JBT0303 también se orientaban al parche hidrófobo del dominio 1 de Kunitz. La proximidad de Y12 con F28, I46, T48, de F13 con F47, T48, de L16 con F54 y de L20 con A37, I38 causa en el complejo las alteraciones observadas del desplazamiento químico por RMN de estos restos, la conservación de Y12 y L16 puede deberse a las grandes interacciones de estos restos con la proteína. K19 de JBT0303 está en una posición que permite la interacción con D32 del KD1. La función de R15 de JB0303 parece ser una interacción con el parche hidrófobo de KD1 así como con D32. Además, el modelo explica por qué se prefiere un aspartato cargado negativamente en la posición 10 de JBT0303; este puede interaccionar con el K29 cargado positivamente del KD1. Existe una glicina en la posición 11 de JBT0303 debido a las restricciones estéricas y conformacionales en esta posición. En la Figura 55 se proporciona un modelo HADDOCK del KD1 (restos 22-79 del TFPI que comprende el dominio 1 de Kunitz) formando complejo con JBT0303.

Modelos de JBT0740 y JBT1857 unidos a KD1

Los péptidos JBT0740 y JBT1857 (FQSK-dP-NBHBDGYFERL-Aib-AKL (SEQ ID NO: 178)), ambos derivados de JBT0303, demuestran valores de CE_{50} significativamente potenciados en el ensayo de inhibición de FXa-TFPI (0,11 μM y 0,0023 μM, respectivamente) y los valores de K_d más bajos se determinaron por Biacore. Los modelos de JBT0740 y JBT1857 formando complejo con el KD1 del TFPI (restos 22-79 de TFPI160) se calcularon con HADDOCK utilizando restricciones similares a las de JBT0303: (a) las restricciones para los ángulos de torsión de los restos 4 y 5 de JBT0740 y JBT1857 se modificaron para tener en cuenta las sustituciones en la posición 5 de los derivados de JBT0303; (b) los ángulos de torsión se extrajeron de los cálculos de TALOS para V7, F8, Y12-A18 de JBT0303 y, a diferencia de JBT0303, no se dieron valores fijos para Phi y Psi para K4 y para NmetG5/dP5; (c) NmetG5 y dP5 están en la conformación cis; (d) los restos del KD1 con cambios de desplazamiento químico de más de 1,5 ppm intervienen en la unión con JBT0303: F25, F28, D32, A37, I38, I46, F47, T48, F54 e Y56; (e) el lado hidrófobo de la hélice anfipática de JBT0303 está unido al KD1; (f) Y12 o L16 o L20 de JBT0303 se une a D32 o a A37 o a I38 o a F54 o a Y56 del KD1; (g) los restos R15 o K19 de JBT0303 se unen a D31 o a D32 o a E60 del KD1; (h) los restos F8 o V9 de JBT0303 se unen a F25 o F28 del KD1; (i) los restos Y12 o F13 de JBT0303 se unen a I46 o a F47 o a T48 del KD1 y (j) el resto Q2 de JBT0303 se une a Y56 del KD1.

Los modelos HADDOCK energéticamente más favorables de JBT0740 y JBT1857 ilustran un modo de unión diferente en comparación con JBT0303. Las diferencias más obvias estaban en la región de los restos 5 a 11. Se observaron desviaciones menos drásticas en el extremo N y en el extremo C de los péptidos. Sin embargo, la unión diferente de los extremos también podría contribuir a la unión optimizada de los derivados de JBT0303 con TFPI.

Estructura cristalina de rayos X de JBT1857 unido al KD1

Se determinó la estructura cristalina del KD1 formando complejo con un péptido de unión al KD1, JBT1857. El TFPI se expresó de manera recombinante en *E. coli* y se replegó de manera oxidativa de cuerpos de inclusión. Los aminoácidos 1-150 del TFPI que comprenden un sitio de escisión de trombina dentro de la secuencia enlazadora del TFPI que une el KD1 y el KD2 ((TFPI1-150-Trombina (MADSEEDEEHTIITDTELPPLKLMHSF**CAFKADDGPCKAIMKRFFFNIFTRQCEEFI YGGCEGNQNRFESLEECKKMC**TRDNANR*LVPRGS*QQEKPDF**CFLEEDPGICRGYI TRYFYNNQTKQCERFKYGGCLGNMNNFETLEECKNI**CEDG (SEQ ID NO: 4235)) se clonó en un vector de expresión de *E. coli* (pET19b). La secuencia de TFPI1-150-trombina comprende dos aminoácidos en el extremo N que son artefactos de expresión recombinante y no forman parte de la secuencia de aminoácidos del TFPI de tipo silvestre. Las secuencias que codifican el dominio 1 y 2 de Kunitz están en negrita. *E. coli* (BL21(DE3) pLysS) se

cultivo en MagicMedia™ y el TFPI 1-150- trombina se expresó como cuerpos de inclusión insolubles. Los cuerpos de inclusión se recogieron por lisis de *E. coli* por incubación con una Mezcla Maestra de BugBuster y se purificaron después de lavar con Tris/HCl 50 mM, pH 8, Tween 20 al 0,1 %. Los cuerpos de inclusión se disolvieron en urea 8 M, Tris/HCl 50 mM, pH 8,0 y el TFPI 1-150-trombina se redujo después de la adición de DTT 20 mM. El replegado oxidativo se realizó por dilución rápida 1/10 en un tampón que contenía Tris/HCL 50 mM, pH 10 y Glutatión oxidado 1,1 mM, seguido de diálisis excesiva frente a Tris/HCL 50 mM, pH 7. El TPFI1-150-trombina replegado se purificó mediante un protocolo de purificación secuencial utilizando un intercambio aniónico con Q Sepharose FF y un medio de afinidad de péptidos (JBT131). El TFPI1-150-TFPI purificado se dirigió proteolíticamente por incubación con trombina (1U de trombina/mg TFPI1-150-Trombina, sitio de escisión LVPR/GS) dando como resultado la generación de KD1-Trombina Nterm (MADSEEDEEHTIITDTELPPLKLMHSF**CAFKADDGPCKAIMKRFFFNIFTRQCEEFIGGCEGNQNRFESLEECKKMC** TRDNANR*LVPR* (SEQ ID NO: 4236)) y KD2-Trombina (GSQQEKPDF**CFLEEDPGICRGYITRYFYNNQTKQCERFKYGGCLGNMNNFETLE ECKNICEDG** (SEQ ID NO: 4237)). El KD1-trombina Nterm se purificó a partir de la mezcla de digestión utilizando benzamidin sepharose para retirar la trombina, seguido de una columna de afinidad con péptido JBT131. El KD1-trombina Nterm purificado se utilizó para la formación de complejo con JBT1857 y cristalización adicional.

El péptido antagonista, JBT1857, se preparó por síntesis en fase sólida. Se obtuvo una co-cristalización satisfactoria de complejos equimolares con MES 100 mM, pH 6,5, PEG 4000 al 20 %, NaCl 600 mM. Los cristales difractaron a una resolución mejor de 2,5 Å, aunque con algún maclado no-merohédrico. Los datos de difracción se procesaron con iMosflm y SCALA del paquete del programa CCP4, revelando una forma cristalina monoclínica con dimensiones de células unitarias de a = 113,67 Å, b= 69,32 Å, c= 42,37 Å, α= 90,0º, β= 92,97º, γ= 90,0º, grupo espaciador C2 (Leslie, Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 62(Pt 1), 48-57 (2006); Evans, Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 62(Pt 1), 72-82 (2006)). Los cálculos de auto-rotación indicaron una simetría no cristalográfica de factor dos aproximadamente. Coherente con esto, se localizaron dos moléculas en la unidad asimétrica relacionada por una rotación de 170º. Se realizó búsqueda Patterson utilizando el programa PHASER y un conjunto de estructuras de las estructuras cristalinas del dominio 2 de Kunitz disponibles como modelo de búsqueda (McCoy y col., J Appl Crystallogr, 40(Pt 4), 658-674 (2007)). La célula unitaria contenía aproximadamente 64 % de disolvente. La promediación de la densidad electrónica no cristalográfica y la construcción del modelo y el refinado del modelo se realizaron con los programas Coot, Refmac, MAIN y CNS. El modelo actual se definió por completo para ambas copias del péptido JBT1857 y la interacción con la proteína con R=0,257 actual, Rlibre= 0,298, desviación de rms (enlace) geometría ideal = 0,008 Å, rms(ángulo) = 1,8º.

Estructura de JBT1857: La estructura de JBT1857 puede segmentarse en (i) el anclaje N terminal que consiste en $Phe1_{AP}$-$Gln2_{AP}$ acetilado; (ii) un bucle en forma de Ω que comprende $Ser3_{AP}$-$Asn6_{AP}$; (iii) un segmento intermedio construido a partir de $Val7_{AP}$ e $His8_{AP}$; (iv) un bucle fuerte de glicina que contiene $Val9_{AP}$-$Gly11_{AP}$; y (v) la hélice α C terminal que comprende $Tyr12_{AP}$-$Leu20_{AP}$. Como se usa en el presente documento, el subíndice $_{AP}$ indica la numeración de secuencia en el "péptido antagonista" JBT1857. La conformación de la hélice α se estabiliza mediante una α-metil-alanina no natural posicionada en el centro de la hélice (posición 17_{AP}); una amida C terminal que completa el patrón de unión de hidrógeno 1-4 de la hélice α; y un grupo apilado por las cadenas laterales aromáticas de $His8_{AP}$, $Tyr12_{AP}$ y $Phe13_{AP}$. Estos efectos cooperan para estabilizar la hélice α C terminal espontáneamente en solución, coherente con los datos de dicroísmo circular en el péptido. El apilamiento observado de la cadena lateral aromática ($His8_{AP}$, $Tyr12_{AP}$, $Phe13_{AP}$) refuerza un giro fuerte que solo puede lograrse mediante la glicina en la posición 11_{AP}. Esta restricción estructural se ve reflejada por una pérdida drástica en cuanto a la afinidad de unión después del reemplazo de $Gly11_{AP}$ por cualquier otro aminoácido. La conformación del segmento de bucle N terminal se estabiliza parcialmente mediante una D-prolina, que se sabe que induce una conformación de giro fuerte, y un enlace de 1-4 hidrógeno mediante el oxígeno carbonilo de $Ser3_{AP}$ con el nitrógeno amida de $Asn6_{AP}$. Todas las cadenas en anillo ($Tyr1_{AP}$, $Pro5_{AP}$, $His8_{AP}$, $Tyr12_{AP}$, $Phe13_{AP}$) apuntan hacia la misma dirección, lo que las permite interaccionar con el dominio KD1 del TFPI.

Interacción de JBT1857 y KD1: Se determinaron las interacciones entre JBT1857 y KD1. Los contactos hidrófobos son interacciones que tienen una distancia intermolecular de $\leq$ 4 Å, aunque los enlaces de nitrógeno tienen una distancia entre 2,6 – 3,2 Å. $Phe1_{AP}$ interacciona de manera no específica con TFPI estableciendo contacto con Phe2 y Ala27. En cambio, $Gln2_{AP}$ contacta con un bolsillo profundamente oculto de TFPI y establece interacciones hidrófobas con Phe28, Lys29, Ile46 y Phe47. Además, el grupo amida de $Gln2_{AP}$ forma tres enlaces H con Phe28-CO, Phe44-CO e Ile46-NH. El bucle Ω de JBT1857, que comprende $Ser3_{AP}$-$Asn6_{AP}$, actúa como mediador en interacciones hidrófobas más bien limitadas con la proteína; $Ser3_{AP}$, $Pro5_{AP}$ y $Asn6_{AP}$ interaccionan con Lys29 y Phe47. La $Val7_{AP}$ del segmento intermedio de JBT1857 también se une con Lys29 y con Phe47. La $His8_{AP}$ contribuye principalmente a interacciones de apilamiento de cadenas aromáticas intramolecular con $Tyr12_{AP}$ y parcialmente con $Phe13_{AP}$, y presenta una interacción hidrófoba con la Ala30 del TFPI. De manera similar, el bucle de glicina que contiene $Val9_{AP}$-$Gly11_{AP}$ contribuye a establecer pocos contactos con el domino de Kunitz. La $Val9_{AP}$ interacciona directamente con KD1 formando un enlace hidrógeno con el grupo carbonilo de Ala30 y una interacción hidrófoba con Asp32. La $Tyr12_{AP}$ actúa como mediadora de un enlace de hidrógeno mediante su grupo hidroxilo con el hidrógeno amida de Ile55 y una interacción hidrófoba con Asp30. La $Leu16_{AP}$ forma parte de un contacto hidrófobo con Ile55. Junto con las interacciones mayormente hidrófobas de la hélice C terminal del péptido con la proteína, hay interacciones electroestáticas entre $Arg15_{AP}$ y Asp32. Además, $Lys19_{AP}$ contribuye a la unión con TFPI formando un

enlace hidrógeno con el grupo carbonilo de Ala37 y establece contacto con Lys36 e Ile38. La superficie de contacto de TFPI tiene un carácter hidrófobo general con algunos puntos calientes trazados, y una fuerza impulsora de formación de complejo con JBT1857 es la complementariedad de superficie estérica.

Este ejemplo describe la caracterización de la estructura secundaria de péptidos ejemplares de la invención y correlaciona la estructura con funciones inhibidoras de los péptidos. El ejemplo también identifica los restos de aminoácido del TFPI que interacciona con JBT1857, un péptido que se une al TFPI que inhibe la actividad del TFPI.

Ejemplo 8

El siguiente ejemplo describe péptidos de unión al TFPI adicionales, modificados por la adición de fracciones que potencian las propiedades fisicoquímicas o farmacocinéticas de los péptidos. Por ejemplo describe adicionalmente un procedimiento para evaluar la formación de coágulo en sangre entera utilizando tromboelastografía rotatoria.

JBT1857 (familia de péptidos JBT0047) se conjugó con diferentes fracciones de PEG, y se examinó la afinidad de unión y la actividad inhibidora de TFPI de los péptidos PEGilados. JBT1857 se modificó por adición de una cisteína C terminal para producir JBT2315 (Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC-NH2 (SEQ ID NO: 4077)), que se conjugó en el extremo C con fracciones de PEG de maleimida lineales de tamaño cada vez mayor: 5 kD, 12 kD, 20 kD, 30 kD, y 40 kD utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 5. Los péptidos PEGilados resultantes se diseñaron de la siguiente manera:

TABLA 12

Péptido	PEG (kD)	Secuencia	SEQ ID NO
JBT1857	---	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	4020
JBT2317	---	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	4078
JBT2325	5,3	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	4086
JBT2326	12,1	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	4087
JBT2327	21,0	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	4088
JBT2328	29,1	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	4089
JBT2329	41,5	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	4090

Estabilidad, afinidad de unión y actividad inhibidora TFPI de péptidos PEGilados

Los péptidos PEGilados demostraron estabilidad plasmática significativamente aumentada en plasma humano y de ratón. Los péptidos se añadieron a muestras de plasma humano o de ratón, y mediante un ensayo Elisa CI_{50}, se midió el porcentaje de la cantidad inicial de péptido que permanecía en plasma 24 horas después de la adición, en placas Maxisorp cubiertas con TFPI 0,05 mg/ml (péptido rastreador JBT2271 2,26 nM). Menos de aproximadamente el 10 % de la cantidad inicial de JBT1857 y JBT2317 permaneció en plasma, mientras que el 40 % o más de la cantidad inicial de los péptidos de unión al TFPI PEGilados permanecieron después de 24 horas. Aproximadamente se detectó el 60 % o más de JBT2327 y JBT2329. Los péptidos PEGilados también son significativamente más estables en plasma humano en comparación con los péptidos no modificados. Aproximadamente un porcentaje de 60 % o más de péptido PEGilado, permaneció después de 24 horas. Los péptidos no modificados eran más estables en plasma humano que en plasma de ratón; aproximadamente el 20 % o más de la cantidad inicial permaneció después de 24 horas de incubación.

Los péptidos PEGilados también se caracterizaron en los ensayos descritos en los Ejemplos 1-4 y se compararon con JBT1857. El Tabla 13 expuesta a continuación se proporcionan resultados representativos. Se realizó un ensayo de generación de trombina como se describe en el Ejemplo 4, y los resultados se proporcionan como CE_{50}, correspondiente a la concentración de péptido que mejoró la media máxima media de trombina pico (nM).

TABLA 13

	PEG (kD)	Biacore K_D (nM)	Ensayo de competición ELISA CI_{50} (nM)	Inhibición de FXa CE_{50} (nM)	Inhibición de tenasa extrínseca CE_{50} (nM)	Generación de trombina en plasma humano con FVIII inhibido CE_{50} (nM)
JBT1857		0,061	3,0	3,7	6,9	
JBT2317		0,054	2,9	3,8	7,8	88
JBT2325	5,3	0,71	6,6	10,7	10,7	35
JBT2326	12,1	1,1	9,3	9,3	9,3	34
JBT2327	21,0	1,3	10,9	7,2	7,2	24
JBT2328	29,1	1,6	12,3	6,0	6,0	19
JBT2329	41,5	1,1	12,6	6,0	12,8	19
*El ensayo ELISA de competición se realizó con JBT2271 rastreador (1 nM) y con TFPI 0,05 μg/ml en el tampón de recubrimiento.						

La adición de la cisteína C terminal bloqueada con NEM no influyó de manera significativa sobre la actividad de unión de JBT2317 o en la actividad del péptido en la inhibición de FXa, en el ensayo de tenasa extrínseca o en el ensayo de generación de trombina en comparación con JBT1857. El tamaño del PEG no impactó significativamente sobre la capacidad de los péptidos de unión al TFPI para reestablecer la actividad de FXa en presencia de TFPI-1. En el ensayo de tenasa extrínseca del Ejemplo 3, la actividad inhibidora aumentó con fracciones de PEG de hasta 20 kD, un peso molecular mucho más alto. La actividad no mejoró adicionalmente para fracciones de PEG de 30 kD o 40 kD. En el ensayo de generación de trombina del Ejemplo 4, utilizando plasma humano, el valor de CE_{50} disminuyó con el tamaño del PEG y la inhibición máxima del TFPI (medida por aumento de pico de FIIa (nM)) con el tamaño del PEG). En plasma de ratón, la unión de PEG 40 kD a un péptido de unión al TFPI aumentó la inhibición máxima del TFPI.

La capacidad de los péptidos PEGilados de unión al TFPI, para reestablecer la actividad del complejo tenasa extrínseca para convertir el FX en FXa, también se determinó utilizando un ensayo de tenasa extrínseca basado en células utilizando el método del Ejemplo 5. La adición de la cisteína C terminal bloqueada con NEM no influyó de manera significativa sobre la actividad de JBT2317 en el ensayo de tenasa extrínseca basado en células en comparación con JBT1857. La conjugación de fracciones de PEG (5 kD, 20 kD, 30 kD, o 40 kD) con JBT2317 aumentó la actividad inhibidora del TFPI un 5-20 %.

Tromboelastografía rotatoria

Se realizó una evaluación viscoelástica continua de la formación y firmeza de coágulos de sangre humana entera mediante una tromboelastografía rotatoria con preparaciones de sangre entera en presencia o en ausencia de péptidos. Con una aguja de tipo mariposa de calibre 21 se extrajeron muestras de sangre de individuos sanos en S-Mono Sarstedt citrado (citrato de sodio (Na) 0,106 M o 3,2 % (p/v) (5 ml), mezclando una parte de citrato con nueve partes de sangre. Una parte de las muestras de sangre se incubó con antisuero anti-FVIII humano termo-inactivado, a alto título, suscitado en cabra (3876 UB/ml; Baxter BioScience, Viena, Austria) dando como resultado 51 UB/ml. Se prepararon muestras de ensayo disolviendo cantidades de péptidos bien en DMSO o en solución salina tamponada con HEPES (con o sin Tween 80 al 0,1 %).

Se realizaron registros utilizando un analizador de coagulación de tromboelastografía ROTEM (Pentapharm, Munich, Alemania) a 37 ºC. En resumen, se añadió sangre a una cubeta desechable en un portacubetas calentado. Se fijó un pin (sensor) desechable en la punta de un eje giratorio. El eje se guio mediante un sistema con bola de alta precisión que gira de atrás para adelante. El eje se conectó con un resorte para la medición de la elasticidad. La posición exacta del eje se detectó por el reflejo de la luz en un espejo pequeño sobre el eje. La pérdida de elasticidad cuando la muestra coagula conduce a un cambio en la rotación del eje. Los datos obtenidos se analizaron con un ordenador y se visualizaron en un tromboelastograma. El tromboelastograma muestra la elasticidad (mm) frente al tiempo (s). Antes de comenzar la formación del coágulo se observó una elasticidad de aproximadamente cero. Las trazas de imágenes especulares por encima y por debajo de la línea cero indican el efecto de la formación del coágulo sobre la rotación del eje.

Antes de iniciar cada experimento, la sangre entera citrada se mezcló con inhibidor de tripsina de maíz (ITM) (Hematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT, USA) proporcionando una concentración final de 62 µg/ml para la inhibición específica de FXIIa, para inhibir la activación de contacto mediada por FXIIa. La configuración analítica

fue la siguiente: a 20 µl de muestra de ensayo o control, se añadieron 300 µl de sangre entera citrada tratada con ITM previamente caliente (37 ºC), seguido de 20 µl de una dilución 1:15 de reactivo PRP TF que contenía factor tisular humano recombinante (rTF, 3 pM) (TS40, Thrombinoscope BV, Maastricht, Países Bajos). La coagulación se inició con la adición de 20 µl de $CaCl_2$ 200 mM (star-TEM®, Pentapharm, Munich, Alemania) y los registros continuaron durante al menos 120 min. La concentración final de rTF en el ensayo fue de 11 o 44 fM.

Los parámetros tromboelastográficos del tiempo de coagulación (TC), tiempo de formación de coágulo (TFC) y firmeza máxima del coágulo (FMC) se registraron de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El CT se definió como el tiempo desde el inicio de la medición hasta el inicio de la formación del coágulo. El TFC se definió como el tiempo desde el inicio de la formación del coágulo hasta alcanzar una amplitud de 20 mm. La FMC es la diferencia máxima en la amplitud entre las dos señales durante el ensayo. El primer derivado de los datos del tromboelastograma se representa gráficamente para obtener el gráfico de velocidad (mm/s) frente al tiempo (s). A partir de este gráfico, se determinó la velocidad media (Vmáx). También se determinó el tiempo al cual se obtenía la velocidad máxima (t-Vmáx).

Los resultados de los ejemplos se ilustran en las Figuras 56 y 57. JBT1857 y JBT2317 restablecieron los parámetros de coagulación en sangre Hem A. El péptido PEGilado (40 kD) de unión al TFPI, JBT2329, también restableció los parámetros de coagulación prolongados en sangre Hem A, como se ilustra en la Figura 57. La PEGilación de JBT2317 reduce el tiempo de coagulación y el tiempo de formación del coágulo.

Estudio de corte de uña

También se estudió el efecto de JBT2329 sobre la pérdida de sangre en ratones sin tratamiento (*naïve*, vírgenes). A ratones C57BL6 se les administró vehículo, JBT23291 mg/kg o JBT2329 0,1 mg/kg (N = 19 o 20 para cada grupo) por vía intravenosa, 30 minutos antes del corte de uña a una dosis de 10 ml/kg. Los animales se anestesiaron 10 minutos antes del corte de uña con pentobarbital 80 mg/kg (i.p.). Al tiempo = 0 minutos, la uña del dedo pequeño de la pata trasera derecha se cortó justo por delante del lecho ungueal. La pata se transfirió a un vial previamente cargado con solución de NaCl al 0,9 %. Se recogieron muestras de sangre para análisis durante los 30 primeros minutos después del corte de uña y durante 30 minutos siguientes después de esto y se calculó y se comparó el volumen recogido medio para los grupos. La pérdida media de sangre en los ratones tratados con vehículo fue de aproximadamente 30,5 µl durante los 30 primeros minutos, de 52,1 µl durante el segundo período de 30 minutos, dando como resultado aproximadamente 82,6 µl de pérdida de sangre durante 60 minutos. En cambio, la administración de JBT2329 0,1 mg/kg, redujo la pérdida de sangre en aproximadamente 50 % durante los 30 primeros minutos (16,0 µl) y aproximadamente 64 % durante el segundo período de 30 minutos (18,7 µl), dando como resultado una reducción de aproximadamente 60 % de pérdida de sangre total durante 60 minutos (34,7 µl) en comparación con los ratones tratados con vehículo. El aumento de la dosis de JBT2329 a 1,0 mg/kg redujo adicionalmente la pérdida de sangre en al menos aproximadamente 10 %; se recogieron 12,2 µl durante los 30 primeros minutos, se recogieron 10,6 µl durante el segundo período de 30 minutos, dando como resultado una recogida de 22,8 µl durante todo el período de recogida de 60 minutos. JBT2329 también redujo de un modo eficaz el sangrado cuando se administraba por vía subcutánea en comparación con los ratones vírgenes tratados con vehículo; la inyección subcutánea de JBT2329 10 mg/kg redujo la pérdida de sangre durante los 60 minutos después del corte de uña en aproximadamente 58 % en comparación con los sujetos tratados con vehículo.

Los resultados descritos anteriormente se generaron utilizando un derivado de JBT1857 que comprendía una fracción de PEG lineal unido al extremo C del péptido y un derivado de JBT1586 que comprendía una fracción de PEG en el extremo N. También se generaron péptidos que comprendían un sitio de conjugación alternativo o una fracción química alternativa. Una fracción de PEG lineal de 40 kD se conjugó con el resto 14 de JBT1857 para generar JBT2404. La fracción de PEG lineal de 40 kD de JBT2329 se reemplazó con una fracción de PEG ramificado de 40 kD para generar JBT2401. También se modificó JBT1857 que comprendía K (Ttds-maleimido-propionilo) (JBT2374) en el extremo C. JBT2374 se utilizó para generar JBT2410, un conjugado con HSA de JBT2374. JBT2375, un derivado de JBT1857 que comprendía K(AOA), se utilizó para acoplar aldehído PSA al péptido JBT1857, dando como resultado JBT2430. JBT2401, JBT2404, JBT2410 y JBT2430 se caracterizaron utilizando los ensayos descritos anteriormente. En la Tabla 14 se resumen los resultados representativos:

TABLA 14

	Biacore K_D (nM)	**Afinidad ELISA CE_{50} (nM)**	**Inhibición de FXa CE_{50} (nM)**	**Estabilidad en Plasma Humano, 24 horas (%)**	**Generación de trombina en plasma humano con FVIII inhibido CE_{50} (nM)**
JBT2329	< 1	12,6	6	67,3	1,4
JBT2401	< 1	22,4	7,7	85,1	1,4
JBT2404	< 1	18,2	13,4	96,7	1,7

(continuación)

	Biacore K_D (nM)	Afinidad ELISA CE_{50} (nM)	Inhibición de FXa CE_{50} (nM)	Estabilidad en Plasma Humano, 24 horas (%)	Generación de trombina en plasma humano con FVIII inhibido CE_{50} (nM)
JBT2410	n.d.	5,1	4,7	65,7	1,8
JBT2430	n.d.	5,6	9,0	135,6	

Este ejemplo demuestra que un péptido ejemplar de la invención, JBT1857, que se une al TFPI, es un fuerte inhibidor del TFPI y que puede funcionalizarse y conjugarse con PEG sin perder actividad. La PEGilación aumentó la actividad inhibidora del TFPI en diversos ensayos funcionales. Sorprendentemente, los péptidos conjugados con fracciones de PEG de mayor peso, demostraron una actividad inhibidora del TFPI potenciada. JBT2329, que comprende una fracción de PEG lineal de 40 kD, redujo significativamente la pérdida de sangre en un modelo animal clínicamente relevante. La conjugación de PEG dentro de la secuencia de aminoácidos de JBT1857, la utilización de una fracción de PEG ramificado y la unión de HSA y PSA no destruyeron la actividad del péptido.

Ejemplo 9

El siguiente ejemplo describe la caracterización de dos péptidos de la invención que se unen al TFPI, JBT1837 y JBT1857. JBT1837 (Ac-SYYKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH) (SEQ ID NO: 1044) es un péptido cíclico de la familia JBT0120 que se une al KD1 y al KD2 del TFPI. JBT1857 (Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2) (SEQ ID NO: 178) es un péptido lineal de la familia JBT0047 que se une al KD1 del TFPI. La afinidad y la actividad inhibidora del TFPI tanto de JBT1837 como de JBT1857 se examinaron utilizando los ensayos descritos en los Ejemplos 1-4, cuyos resultados se resumen en la Tabla 15.

TABLA 15

	Biacore K_D (nM)	Afinidad ELISA CE_{50} (nM)	Inhibición de FXa; TFPI R y D/flTFPI CE_{50} (nM)	Inhibición de Tenasa Extrínseca; TFPI R y D /flTFPI CE_{50}(µM)	Generación de trombina en plasma humano con FVIII inhibido CE_{50} (nM)	Generación de trombina en plasma humano con FIX deficiente CE_{50} (nM)
JBT1837	< 1	4,8	3,2/5,9	0,5/0,9	10	16
JBT1857	< 1	3,0	3,7/21,9	6,9/13,6	69	51

La afinidad de los péptidos por el TFPI humano, medida por BiaCore, fue inferior a 1 nM. La afinidad medida por ELISA (CI_{50}) fue de 4,8 nM para JBT1837 y de 2,5 nM para JBT1857. JBT1837 se disocia del TFPI humano más lentamente que JBT1857 (es decir, JBT1837 permaneció unido al TFPI humano durante un período de tiempo más largo en comparación con JBT1857). Se realizó un ensayo de inhibición de FXa utilizando tanto el TFPI humano de longitud completa (*full length* ("flTFPI") como el TFPI humano truncado (254 aminoácidos "TFPI R y D") (FXa 0,1 nM, TFPI 0,5 nM, DMSO 0,25 %). La actividad del TFPI truncado se inhibió por completo tanto con JBT1837 como con JBT1857 a una concentración de TFPI de 0,5 nM, aunque el TFPI de longitud completa se inhibió en 85 % y 95 % con JBT1857 y JBT1837, respectivamente. A concentraciones más altas de flTFPI (por ejemplo flTFPI 10 nM), JBT1837 inhibió por completo la actividad de TFPI, mientras que JBT1857 inhibió parcialmente la actividad de TFPI. Los valores de CE_{50} también eran más altos cuando se utilizaba flTFPI en el estudio de inhibición de FXa.

En el ensayo de tenasa extrínseca, aproximadamente el 85 % del TFPI truncado se inhibió con ambos péptidos. La actividad del TFPI de longitud completa se inhibió aproximadamente en 56 % y 48 % con JBT1837 y JBT1857, respectivamente. Sorprendentemente, en el ensayo de tenasa extrínseca basado en célula, JBT1837 inhibió la actividad de TFPI asociada a célula en aproximadamente 50 % mientras que JBT1857 inhibió casi por completo la actividad de TFPI unida a célula. En el ensayo funcional basado en plasma, JBT1837 inhibió TFPI de una manera más eficaz que JBT1857 en plasma humano con FVIII inhibido y en plasma con FIX deficiente. JBT1837 corrigió los parámetros de coagulación sanguínea en sangre con FVIII inhibido en el ensayo ROTEM descrito en el Ejemplo 8. JBT1857 también influyó de un modo positivo sobre los parámetros de coagulación sanguínea, pero se comportó de un modo menos eficaz que JBT1837 en el ensayo.

Este ejemplo comparó la afinidad y la actividad inhibidora del TFPI de los péptidos de unión al TFPI cíclicos y lineales que se dirigían a diferentes regiones de la proteína TFPI. JBT1837 (un péptido cíclico que pertenece a la familia JBT0120) y JBT1857 (un péptido lineal que pertenece a la familia JBT0047) se unen de un modo eficaz al

TFPI humano con afinidades inferiores a 1 nM y son fuertes inhibidores. La interacción FXa-TFPI se bloquea por completo a bajas concentraciones de TFPI con ambos péptidos, mientras que la inhibición del TFPI con JBT1857 se reduce en presencia de concentraciones más altas de TFPI. Ambos péptidos inhiben parcialmente la actividad del TFPI de longitud completa en la ruta de tenasa extrínseca, y JBT1857 inhibe la actividad de TFPI a un mayor grado en el ensayo de tenasa extrínseca basado en células en comparación con JBT1837. En comparación con JBT1857, JBT1837 inhibe de un modo más eficaz el TFPI en el plasma con FVIII deficiente. Ambos péptidos mejoran los parámetros de coagulación de sangre entera humana con FVIII inhibido, reduciendo el tiempo de coagulación, mientras que JBT1857 mejora la velocidad de formación de coágulo a un menor grado en comparación con JBT1837.

Ejemplo 10

Este ejemplo ilustra la actividad *in vivo* de péptidos de unión al TFPI de la invención en un modelo animal clínicamente relevante. Como se describe más adelante, un péptido de unión al TFPI ejemplar reduce significativamente la pérdida de sangre en un animal cuando se administra con dosis subóptimas de FVIII y FIX.

JBT2329, un péptido PEGilado (40 kD) de unión al TFPI (familia JBT0047) que reacciona en cruzado con el TFPI humano y murino, se ensayó en un modelo de sangrado de la punta de la cola en ratones FVIII genosuprimidos (*knock-out*) y en ratones FIX genosuprimidos. Los ratones FVIII genosuprimidos reflejan fielmente la afección de pacientes con hemofilia A, y el modelo de sangrado de la punta de la cola se utiliza mucho en investigación para evaluar la eficacia de fármacos midiendo, por ejemplo, el tiempo de sangrado, la pérdida de sangre o la supervivencia. ADVATE, un rFVIII disponible en el comercio, sirvió como una referencia, y los animales tratados con tampón ADVATE sirvieron como controles negativos. Cada grupo contenía 16 ratones FVIII genosuprimidos (8 hembras + 8 machos). Se administró JBT2329 (1 mg/kg o 0,1 mg/kg) o anticuerpo anti-TFPI (maTFPI, 18 mg/kg), 30 minutos antes de cortar la punta de la cola. Se administró ADVATE (10 UI/kg o 50 UI mg/kg) o tampón ADVATE cinco minutos antes de que se cortase la cola. Las sustancias de ensayo y de control se administraron como un bolo intravenoso mediante una inyección en la vena lateral de la cola. Los animales se anestesiaron con una inyección intraperitoneal de quetamina 100 mg/kg y xilacina 10 mg/kg. Aproximadamente 10 minutos después, se cortaron 2 mm de la punta de la cola. Las puntas de las colas se colocaron en solución salina caliente (aproximadamente a 37 ºC) y la sangre se recogió durante un período de observación de 60 minutos. La cantidad de sangre se determinó gravimétricamente. Al final del período de observación de 60 minutos los animales se sacrificaron compasivamente por dislocación cervical antes de recuperarse de la anestesia.

La pérdida de sangre total media en los animales tratados con tampón fue de 930 mg. La pérdida de sangre total media en los sujetos tratados con anticuerpo murino anti-TFPI (maTFPI) fue 724 mg. La reducción en la pérdida de sangre total media fue más pronunciada cuando a los sujetos se les administraba maTFPI con ADVATE. Una combinación de maTFPI + ADVATE 10 UI/kg condujo a una pérdida de sangre total media de 136 mg, los animales tratados con maTFPI + ADVATE 50 UI/kg sufrieron una pérdida de sangre total media de 13 mg. La pérdida de sangre media de los animales tratados solo con ADVATE 10 o 50 UI/kg sufrieron una pérdida de sangre media de 798 y 364 mg, respectivamente. La superioridad del tratamiento de combinación de maTFPI + ADVATE sobre solo ADVATE se demostró estadísticamente para maTFPI + ADVATE 50 UI/kg frente a ADVATE 50 UI/kg ($p = 0,0010$). Aunque no superior estadísticamente significativo, la pérdida de sangre en los animales tratados con maTFPI + ADVATE 10 UI/kg fue especialmente menor que en los animales tratados solo con ADVATE 10 UI/kg.

Se mostró la eficacia, definida como superioridad estadísticamente significativa sobre tampón a un nivel del 2,5 %, para JBT2329 dosificado a 1 mg/kg en combinación con ADVATE 10 y 50 UI/kg y dosificado a 0,1 mg/kg en combinación con ADVATE 50 UI/kg ($p < 0,0004$). Los animales tratados con JBT2329 en combinación con ADVATE mostraron una reducción clínicamente relevante en la pérdida de sangre, aunque los resultados no eran estadísticamente significativos ($p \geq 0.0506$). La administración de JBT2329 1 mg/kg sin ADVATE no redujo la pérdida de sangre total media sobre la observada en los animales tratados con tampón (930 mg).

También se ensayó JBT2329 en un modelo de sangrado de la punta de la cola en ratones FIX genosuprimidos, que es un modelo clínicamente relevante para pacientes humanos con hemofilia B. La metodología fue sustancialmente similar a la descrita anteriormente con respecto al modelo FVIII genosuprimido. En lugar de ADVATE, un FIX recombinante (rFIX) sirvió como una referencia. La pérdida de sangre total media en los animales tratados con tampón fue de 935 mg. La pérdida de sangre total media en los animales tratados con un anticuerpo murino anti-TFPI (maTFPI) fue de 774 mg. La pérdida de sangre total media se redujo adicionalmente cuando los animales recibieron un tratamiento combinado de maTFPI y rFIX. Una combinación de maTFPI + rFIX 10 UI/kg condujo a una pérdida de sangre total media de 25 mg, mientras que los animales tratados con maTFPI + rFIX 50 UI/kg mostraron una pérdida de sangre total media de 10 mg. La pérdida de sangre media de los animales tratados solo con rFIX 10 o 25 UI/kg, sufrieron una pérdida de sangre media de 888 y 774 mg, respectivamente.

Se mostró la eficacia, definida como superioridad estadísticamente significativa sobre tampón a un nivel de 2,5 %, para JBT2329 cuando se dosificaba a 1 mg/kg en combinación con rFIX 10 UI/kg y a 0,1 mg/kg en combinación con rFIX 10 UI/kg. Se observó la superioridad de JBT2329 en combinación con rFIX sobre la administración solo de rFIX ($p <0,0172$), mientras que el tratamiento solo con JBT2329 1 mg/kg no condujo a una reducción significativa en la pérdida de sangre total media en comparación con los animales tratados con tampón ($p = 0,321$).

Resumiendo, JBT2329 promovió una reducción clínicamente relevante de pérdida de sangre cuando se administró conjuntamente con dosis subóptimas de FVIII y rFIX a todas las dosis ensayadas. Adicionalmente, todos los sujetos toleraron bien la administración intravenosa de JBT2329 en todos los grupos de tratamiento, sin ningún signo de toxicidad aguda.

Ejemplo 11

Los péptidos de unión al TFPI descritos en el presente documento son adecuados para detectar TFPI en una muestra, tal como una muestra biológica. Este ejemplo describe un procedimiento para detectar TFPI utilizando los péptidos de la invención en un formato de ensayo de tipo ELISA.

La secuencia peptídica de JBT1857 se modificó en el extremo N con la adición de una fracción biotinil-Ttds para generar JBT2271 (Biotinil-Ttds-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 4033)). Una placa de microtitulación de 96 pocillos (Maxisorp, Nunc) se recubrió con tampón de recubrimiento (Na_2CO_3 15 mM, $NaHCO_3$ 35 mM, pH 9,3), 50 µl por pocillo, que contenía un intervalo de concentraciones de TFPI (0-3 µg/ml, TFPI recombinante humano, R&D Systems) durante 1 hora a temperatura ambiente. La placa se lavó tres veces con tampón de lavado (NaCl 175 mM, $CaCl_2$ 5 mM, HEPES 25 mM, Tween 80 al 0,1 %, pH 7,35), 350 µl/pocillo. La placa se bloqueó después con tampón de bloqueo (extracto de levadura al 2 %, NaCl 175 mM, $CaCl_2$ 5 mM, HEPES 25 mM, Tween 80 al 0,1 %, pH 7,35) 100 µl, durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, la placa se lavó tres veces con tampón de lavado 350 µl. A cada pocillo se añadieron 50 µl de soluciones de JBT2271 con concentraciones diferentes en tampón de lavado (100-0 nM). La placa se incubó durante 1 hora y se lavó tres veces con tampón de lavado 350 µl. A cada pocillo, se añadieron 50 µl de conjugado de peroxidasa de rábano picante con estreptavidina (R&D Systems, 1:200 en tampón de lavado). Después de un período de incubación de 1 hora a temperatura ambiente, la placa se lavó tres veces con tampón de lavado. A cada pocillo se añadieron 50 µl de solución TMB (SeramunBlau fast, Seramun). Después de una incubación de 1,5 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo añadiendo a cada pocillo H_2SO_4 1 M 50 µl. La absorbancia se midió en un fotómetro (Molecular Devices Spectramax M5) a 450 y 620 nm.

JBT2271 permitió la detección de tan solo $4,1 \times 10^{-14}$ moles de TFPI por pocillo. Los resultados del ensayo descrito anteriormente ilustran que los péptidos de la invención son herramientas poderosas para identificar y/o cuantificar el TFPI en una muestra.

Ejemplo 12

Este ejemplo describe las condiciones para un ensayo k_{off} ejemplar caracterizando péptidos de unión al TFPI.

Pocillos de una placa de microtitulación (96 pocillos, Maxisorp, Nunc) se recubrieron con TFPI 1,6 nM en tampón de recubrimiento (Na_2CO_3 15 mM, $NaHCO_3$ 35 mM, pH 9,3) durante dos horas a temperatura ambiente. Después, la placa se lavó tres veces con tampón de lavado (NaCl 175 mM, $CaCl_2$ 5 mM, HEPES 25 mM, Tween 80 al 0,1 %, pH 7,35) 350 µl y los pocillos se bloquearon con tampón de bloqueo (extracto de levadura al 2 %, NaCl 175 mM, $CaCl_2$ 5 mM, HEPES 25 mM, Tween 80 al 0,1 %, pH 7,35) 100 µl. Si se empleaba un periodo de incubación de 24 horas, los pocillos se bloqueaban durante al menos una hora. Pocillos de control utilizados durante un período de incubación de 15 minutos se bloquearon durante 23,5 horas más.

Para un período de incubación de 24 horas, los pocillos se lavaron tres veces con tampón de lavado 350 µl y se incubaron con péptido de ensayo 50 µl en tampón de lavado. La concentración del péptido de ensayo depende de la concentración CI_{90} individual determinada, por ejemplo, en el ensayo Elisa CI_{50} de TFPI descrito en el presente documento. Los pocillos cubiertos con TFPI se expusieron al péptido de ensayo durante aproximadamente 15 minutos. Posteriormente los pocillos se lavaron tres veces con tampón de lavado 350 µl y se añadió péptido rastreador (competidor) 50 µl. Un péptido rastreador ejemplar es JBT2271 (1,13 nM en tampón de lavado). Se incubaron pocillos de control (señal máxima) solo con rastreador. Los pocillos blanco que carecían de TFPI se incubaron solo con rastreador. La adición al péptido rastreador comienza el período de incubación de 24 horas.

Como control, se empleó un periodo de incubación de 15 minutos si la concentración CI_{90} del péptido de ensayo conducía a una reducción del 90 % de la señal máxima. Los pocillos se bloquearon durante 23,5 horas más y se lavaron tres veces con tampón de lavado 350 µl para retirar el tampón de bloqueo. Posteriormente, se añadieron 50 µl de analito en tampón de lavado y los pocillos se incubaron durante 15 minutos. La concentración del péptido de ensayo utilizada depende de la concentración CI_{90} del péptido determinada utilizando, por ejemplo, un ensayo ELISA CI_{50} de TFPI. La incubación de 15 minutos vino seguida de tres lavados con tampón de lavado 350 µl y adición de péptido rastreador 50 µl. Los pocillos de control (señal máxima) se incubaron solo con rastreador. Los pocillos blanco que carecían de TFPI también se incubaron solo con rastreador.

La placa se lavó tres veces con tampón de lavado 350 µl y a cada pocillo se añadió conjugado de peroxidasa de rábano picante-estreptavidina 50 µl (R&D Systems, 1:200 en tampón de lavado). Después de un período de incubación de una hora a temperatura ambiente, la placa se lavó tres veces con tampón de lavado. Se añadió solución TMB (50 µl por pocillo, SeramunBlau fast, Seramun). Después de una incubación de 1,5 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo por la adición de H_2SO_4 1 M 50 µl por pocillo. La absorbancia se midió utilizando un fotómetro (Spectramax M5, Molecular Devices) a 450 y 620 nm. Los resultados del ensayo se

presentan como un porcentaje de la densidad óptica corregida (DO450-DO620) de los pocillos expuestos al péptido de ensayo y al péptido rastreador en relación con los pocillos recubiertos con TFPI expuestos solo al rastreador.

Ejemplo 13

El TFPI inhibe la actividad FVIIa/TF mediante la unión con FVIIa a través del dominio 1 de Kunitz (KD1). Este ejemplo describe un procedimiento ejemplar para evaluar la influencia de los péptidos de unión al TFPI sobre la inhibición de TFPI de FVIIa/TF.

Se realizaron mediciones cinéticas en HEPES 25 mM, NaCl 175 mM, $CaCl_2$ 5 mM, BSA al 0,1 %, pH 7,3 a 25 ºC en placas de microtitulación de 96 pocillos. Se mezclaron veinte µl de factor tisular soluble (restos 33-251, Creative Biomart) y 20 µl de FVIIa (ERL) a concentraciones finales de 100 nm y 5 nm, respectivamente, y se incubó durante 15 minutos. A la mezcla se añadieron veinte µl de péptido de unión al TFPI a diversas concentraciones finales (0-2 µM) y se incubó durante 15 minutos más. Para medir la actividad residual del complejo FVIIa/sTF, la mezcla de reacción se incubó durante 60 minutos con TFPI 20 µl (200 nm). La reacción se inició por la adición de un sustrato cromogénico, Chromozym-tPA (Roche) (1 mM). El cambio en la absorbancia a 405 nm se monitorizó utilizando un Lector ELISA de Labsystems iEMS durante 30 minutos. La actividad FVIIa/sTF medida en ausencia de TFPI se consideró “actividad al 100 %” en el contexto del ensayo. Representando la concentración del péptido frente a la actividad residual, se determinaron los valores de CE_{50}.

JBT1857 y JBT1837 se exploraron frente a TFPI160, TFPI1-150-Trombina, NTermKD1, KD1 y KD2 (control negativo). JBT1857 demostró una CE_{50} de aproximadamente 0,21-0,23 mM para TFPI160, TFPI1-150-Trombina, NTermKD1 y KD1. JBT1837, que se une a KD1 y KD2, demostró una CE_{50} de aproximadamente 0,17-0,19 mM para TFPI160 y TFPI1-150-Trombina, mientras que la actividad en ensayos que implicaban a NTermKD1 y KD1 fue aproximadamente de fondo.

Los resultados descritos anteriormente demuestran que los péptidos que se unen al TFPI inhiben de un modo eficaz la interacción TFPI-FVIIa/TF. JBT1857 inhibió de un modo eficaz fragmentos de TFPI que contenían el KD1 como una entidad funcional mínima. Por tanto, este ensayo enzimático confirma datos cristalográficos de rayos X colocando el sitio de unión de JBT1857 dentro de KD1. JBT1837 inhibió fragmentos de TFPI que contenían los dos primeros dominios de Kunitz, lo que sugería que el sitio o sitios de unión de JBT1837 se localizaban dentro de la región KD1- enlazador- KD2 del TFPI. Una combinación de dominios de Kunitz y fragmentos de un TFPI escindido por trombina (1-150) no restableció la actividad inhibidora de JBT1837 en el ensayo cromogénico. El ensayo enzimático descrito en el presente documento es un sustituto adecuado para detectar la unión de un péptido de unión al TFPI (o un compuesto de ensayo) con TFPI, y es útil para examinar el efecto inhibidor de TFPI de los compuestos de unión al TFPI

Ejemplo 14

Este ejemplo describe la influencia de la conjugación de PEG y HSA sobre péptidos ejemplares de unión al TFPI *in vivo*.

Para el análisis farmacocinético, ratones C57B16 se trataron con diversos péptidos de unión al TFPI conjugados con PEG de diferente peso y molecular y con HSA. La dosis de los conjugados péptido-PEG y péptido-HSA se normalizó a 1 mg/kg (contenido de péptido). La normalización garantiza la comparabilidad entre los conjugados de diferente peso molecular. Los conjugados peptídicos se disolvieron en NaCl 175 mM, HEPES 25 mM pH 7,35 y se administraron por vía intravenosa a través de la vena de la cola o por vía subcutánea en la región del cuello. La sangre se extrajo de tres animales (retro bulbar) y se recogió en viales con heparinas a diversos momentos después de la administración. Las muestras se centrifugaron, y el contenido de conjugado-péptido en plasma se cuantificó con un ensayo ELISA.

La Figura 63 ilustra la concentración de péptidos TFPI PEGilados detectados en plasma a diversos momentos después de la administración, y la Tabla 16 proporciona información detallada sobre la semivida terminal y la biodisponibilidad de JBT2325-JBT2329, JBT2401, JBT2404 y JBT2410.

TABLA 16

	JBT2325	JBT2326	JBT2327	JBT2328	JBT2329	JBT2401	JBT2404	JBT2410
HL_λ_z [h] (adm. intravenosa)	0,16	0,35	4,2	10,1	19,8	20,7	12,3	7,8
Biodisponibilidad [%] (adm. s.c.)	58,2	76,0	89,7	52,0	73,3	58,4	59,3	46,6

JBT2329, JBT2401 y JBT2404 son péptidos conjugados con PEG lineal de 40 kDa (JBT2329 y JBT2404) o con PEG ramificado de 40 kDa (JBT2401). Los conjugados de 40 kDa presentaron una semivida terminal más prolongada (HL_λ_z) en comparación con los péptidos conjugados con PEG más pequeños después de administración intravenosa. El área bajo la curva (ABC) de la curva de concentración frente a tiempo, resultante de la administración subcutánea de los péptidos, se comparó con el ABC generada después de administración intravenosa para calcular la biodisponibilidad de los péptidos. En la Tabla 16 se muestran los resultados. Los datos demuestran que la conjugación del péptido de unión al TFPI con moléculas de mayor peso molecular permite una biodisponibilidad subcutánea de más del 30 %.

Las Figuras 64A-C ilustran el perfil farmacocinético de JBT2401, JBT2404 y JBT2410 resultante de la administración subcutánea e intravenosa de los péptidos a los ratones. JBT2404 comprende un PEG conjugado con cisteína en la posición X4014 con respecto a la fórmula (XI). JBT2401 comprende un PEG ramificado y JBT2410 está conjugado con HSA. La Figura 64A demuestra que la fusión de una molécula de mayor peso molecular con un péptido de unión al TFPI en una posición interna aumenta la semivida. La semivida también aumentaba si se utilizaba PEG ramificado (JBT2401) y HSA, aumentando la semivida *in vivo* de JBT2410 cuando se comparaba con conjugados que tenían PEG de menor tamaño (por ejemplo, JBT2325) o péptido libre (véase la Figura 31).

Este ejemplo ilustra que las propiedades *in vivo* de diversos péptidos descritos en el presente documento pueden mejorarse mediante conjugación con moléculas (como PEG) de mayor peso molecular y/o con ligandos del receptor Fc neonatal, nFcR, (como albúmina de suero humano, HSA).

REIVINDICACIONES

1. Un péptido que se une al Inhibidor de la Ruta del Factor Tisular 1α (TFPI-1α), que comprende la estructura de fórmula (XI):

X4001-Q-X4003-X4004-X4005-X4006-X4007-X4008-X4009-X4010-X4011-X4012-X4013-X4014-R-X4016-X4017-X4018-X4019-X4020 (XI),
en la que X4001 es F;
en la que X4003 es S;
en la que X4004 es K;
en la que X4005 es p;
en la que X4006 es N o S;
en la que X4007 es V;
en la que X4008 es H;
en la que X4009 es Tle;
en la que X4010 es D;
en la que X4011 es a o G;
en la que X4012 es Y;
en la que X4013 es F;
en la que X4014 es E;
en la que X4016 es L o Hle;
en la que X4017 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Aib, Hie, Deg, Eca, y Aic;
en la que X4018 es A;
en la que X4019 es K; y
en la que X4020 es L.

2. El péptido de la reivindicación 1, en el que el péptido consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4133, 4137, 4153-4155 y 4158.

3. Un péptido que se une al Inhibidor de la Ruta del Factor Tisular 1α (TFPI-1α), que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90% de identidad con la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4133, 4137 y 4153-4155.

4. El péptido de la reivindicación 3, en el que el péptido comprende al menos 90% de identidad con la secuencia de SEQ ID NO: 4133.

5. El péptido de la reivindicación 3, en el que el péptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4133, 4137 y 4153-4155.

6. Un péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que adicionalmente comprende uno o más aminoácidos N terminales y/o fracciones ligadas a X-4001 y seleccionadas del grupo que consiste en FAM-Ttds, PE, Palm, 2-fenil acetilo, 3-fenil propionilo, 2-(nafta-2-il) acetilo, hexanoilo, 2-metil propionilo, 3-metil butanoilo, 2-naftilsulfonilo y 1-naftilsulfonilo.

7. Un péptido de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 6, que adicionalmente comprende X4021 ligado a X4020, en el que X4021 comprende uno o más aminoácidos C terminales y/o fracciones seleccionadas del grupo que consiste en C, c, C(NEM), K(Ttds-maleimidopropionil(EtSH)), ácido 3-[2-(2-{2-[2-(2-Amino-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etoxi]-propiónico, ácido 3-(2-{2-[2-(2-Amino-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-propiónico, ácido 3- {2-[2-(2-Amino-etoxi)-etoxi]-etoxi}-propiónico, ácido [2-(2-Amino-etoxi)-etoxi]-acético, K(Tdts-maleimida), K(AOA) y Cea.

8. El péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el péptido inhibe la actividad del Inhibidor de la Ruta del Factor Tisular 1α (TFPI-1α) y se une al TFPI-1α con una constante de disociación inferior a 10 μM.

9. El péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el péptido está conjugado con una fracción de polietilenglicol (PEG), con albúmina de suero humano (HSA), con un anticuerpo o con un fragmento del mismo, con un hidroxietilalmidón, con un multímero prolina-alanina-serina (PASilación), con un ácido graso C12-C18 o con un ácido polisiálico.

10. Un péptido que se une al Inhibidor de la Ruta del Factor Tisular 1α (TFPI-1α) que comprende un homodímero o un homomultímero de dos o más péptidos de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4 o 5.

11. Un péptido que se une al TFPI que comprende un heterodímero o heteromultímero de dos o más péptidos de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5.

12. El péptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno hemostático o que está en riesgo de padecer un trastorno hemostático causado por una actividad deficitaria de factores de coagulación sanguínea o una actividad deficitaria de plaquetas.

13. El uso del péptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno hemostático o que está en riesgo de padecer un trastorno hemostático causado por una actividad deficitaria de factores de coagulación sanguínea o una actividad deficitaria de plaquetas.

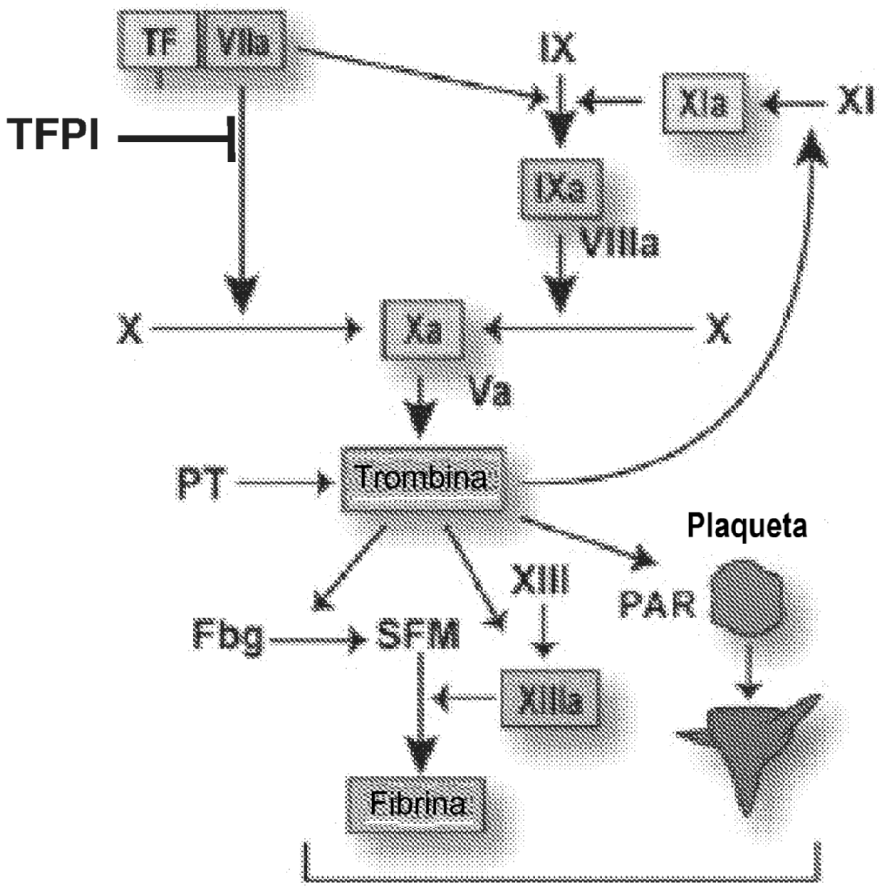

TF
VIIa
IX
XIa
XI
TFPI
IXa
VIIIa
X
Xa
X
Va
PT
Trombina
Plaqueta
XIII
PAR
Fbg
SFM
XIIIa
Fibrina

FIGURA 1

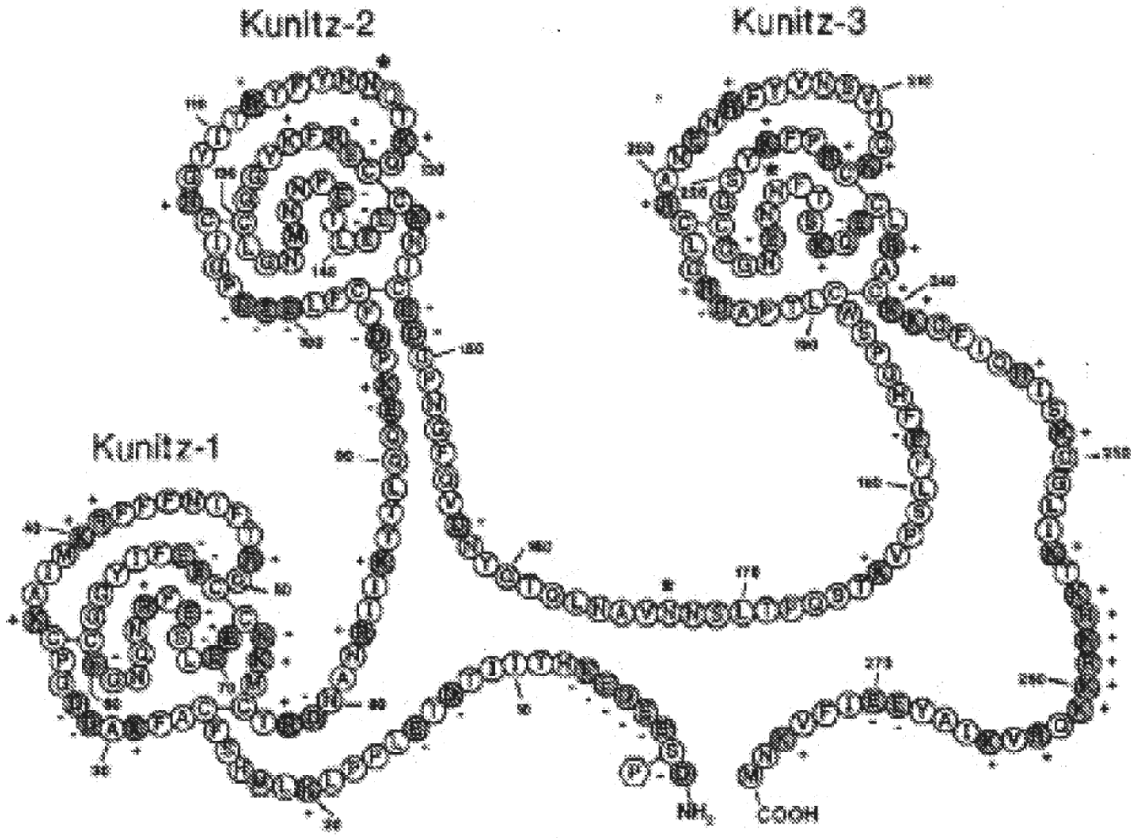


FIGURA 2

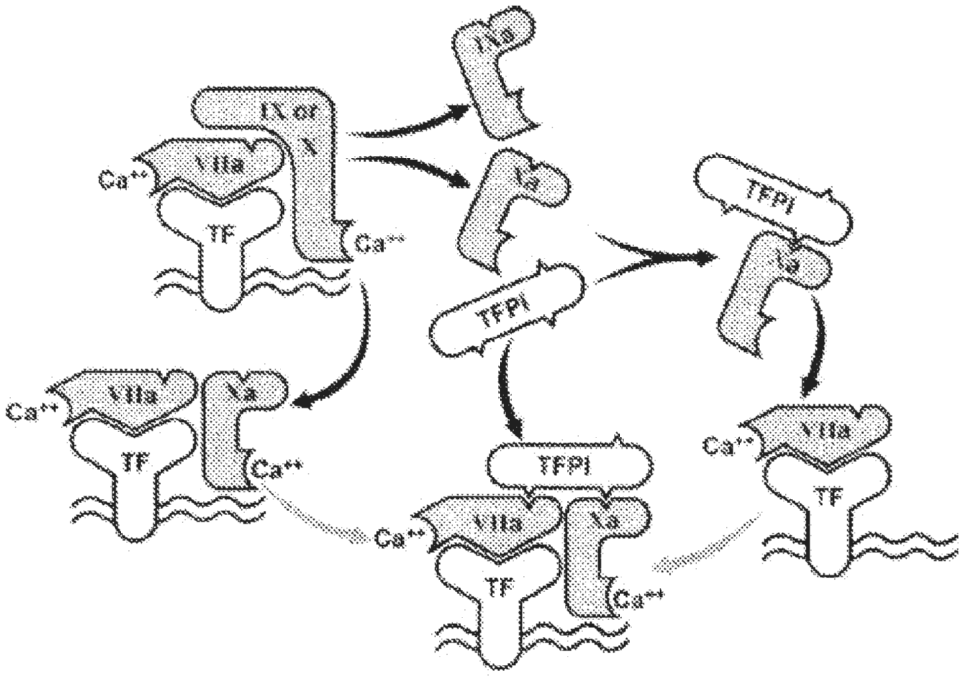

IXa
IX or X
VIIa
Ca++
TF
Ca++
Xa
TFPI
TFPI
Xa
VIIa
Ca++
TF
Ca++
TFPI
VIIa
Xa
Ca++
TF
Ca++
VIIa
Ca++
TF

FIGURA 3

Secuencia Base JBT0293	FQSKKNVFVFGYFERLRAKL	(SEQ ID NO: 256)
JBT0294	Ac-**Y**QSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 257)
JBT0295	Ac-F**S**SKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 713)
JBT0296	Ac-FQ**N**KKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 407)
JBT0297	Ac-FQSK**N**NVFVFGYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 183)
JBT0298	Ac-FQSK**Q**NVFVFGYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 747)
JBT0299	Ac-FQSKKNVF**A**FGYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 408)
JBT0300	Ac-FQSKKNVF**S**FGYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 409)
JBT0301	Ac-FQSKKNVF**T**FGYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 410)
JBT0302	Ac-FQSKKNVFV**A**GYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 258)
JBT0303	Ac-FQSKKNVFV**D**GYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 184)
JBT0304	Ac-FQSKKNVFV**L**GYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 259)
JBT0305	Ac-FQSKKNVFV**Q**GYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 260)
JBT0306	Ac-FQSKKNVFV**S**GYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 185)
JBT0307	Ac-FQSKKNVFV**Y**GYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 261)
JBT0308	Ac-FQSKKNVFVFGY**K**ERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 411)
JBT0309	Ac-FQSKKNVFVFGY**Y**ERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 412)
JBT0310	Ac-FQSKKNVFVFGYF**D**RLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 262)
JBT0311	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAK**N**-NH2	(SEQ ID NO: 748)

FIGURA 4

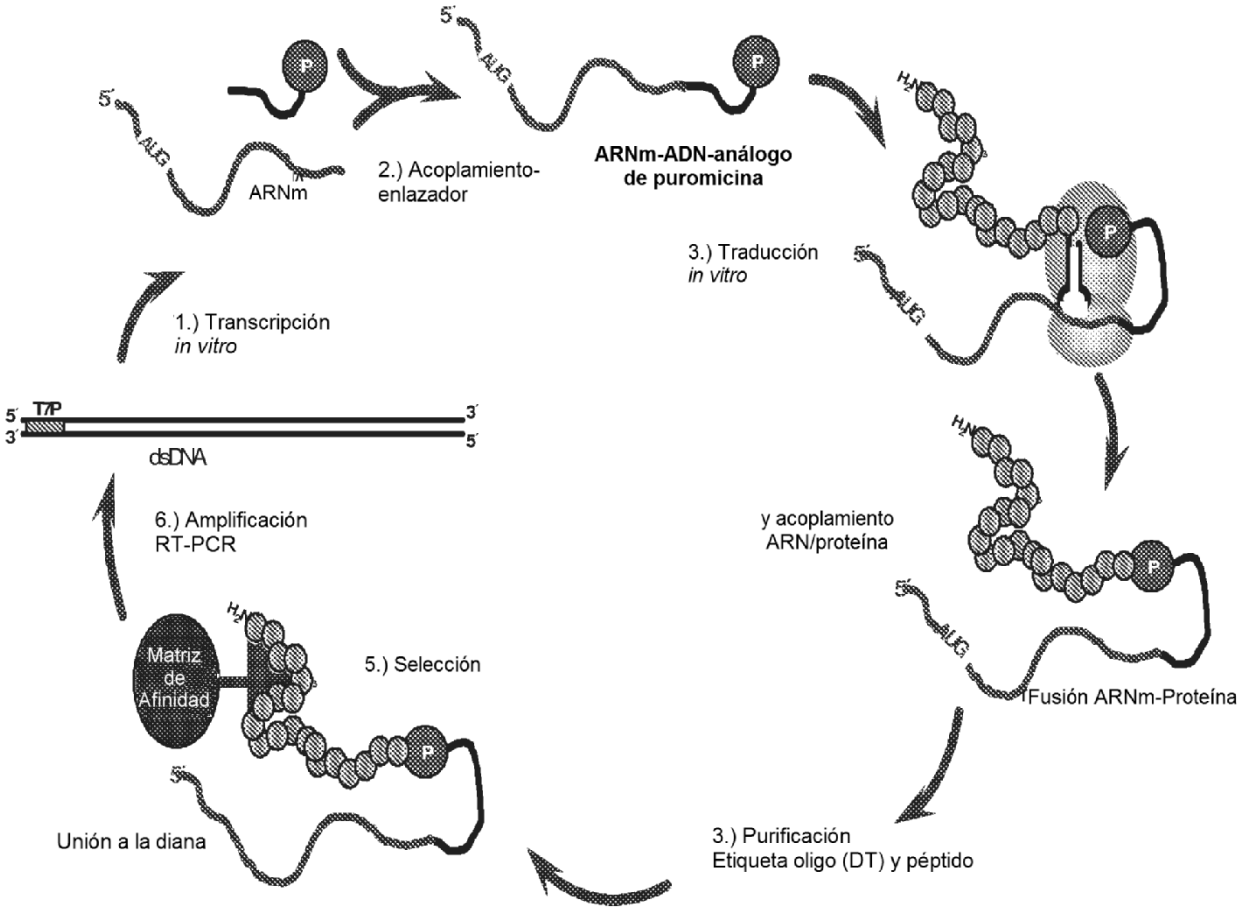

ARNm
2.) Acoplamiento-enlazador
ARNm-ADN-análogo de puromicina
3.) Traducción in vitro
1.) Transcripción in vitro
dsDNA
6.) Amplificación RT-PCR
y acoplamiento ARN/proteína
Matriz de Afinidad
5.) Selección
Fusión ARNm-Proteína
Unión a la diana
3.) Purificación Etiqueta oligo (DT) y péptido

FIGURA 5

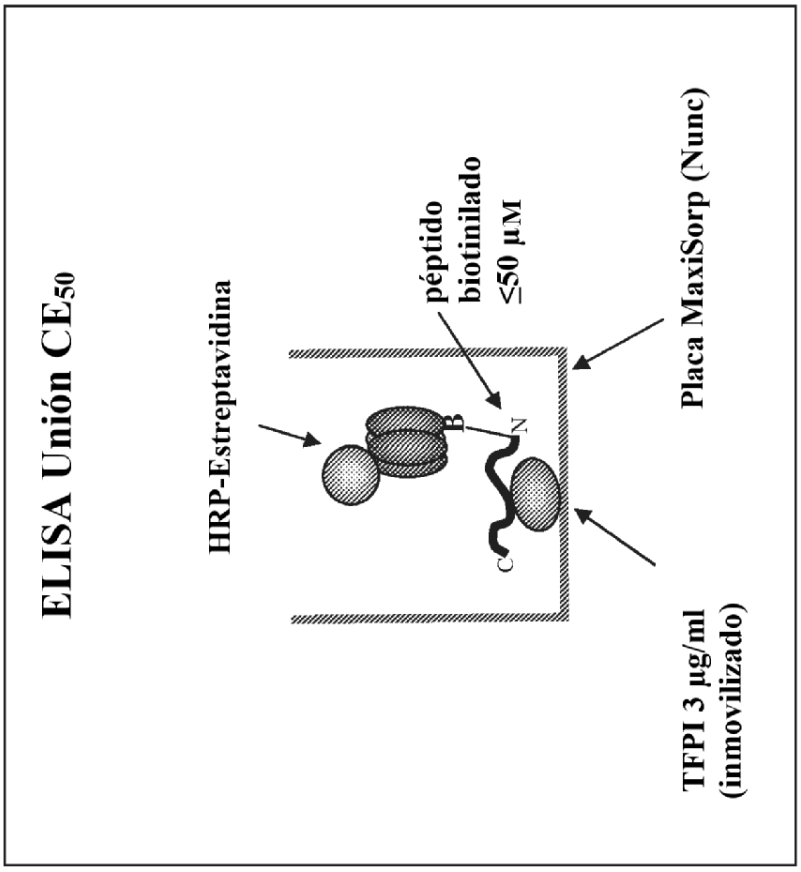


FIGURA 6A

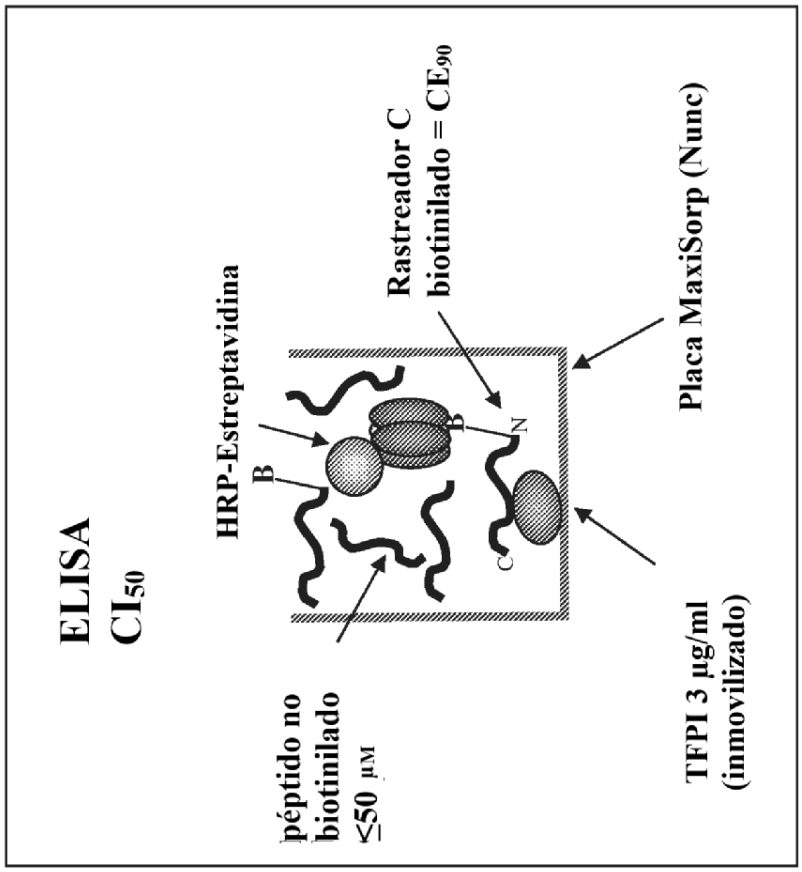


FIGURA 6B

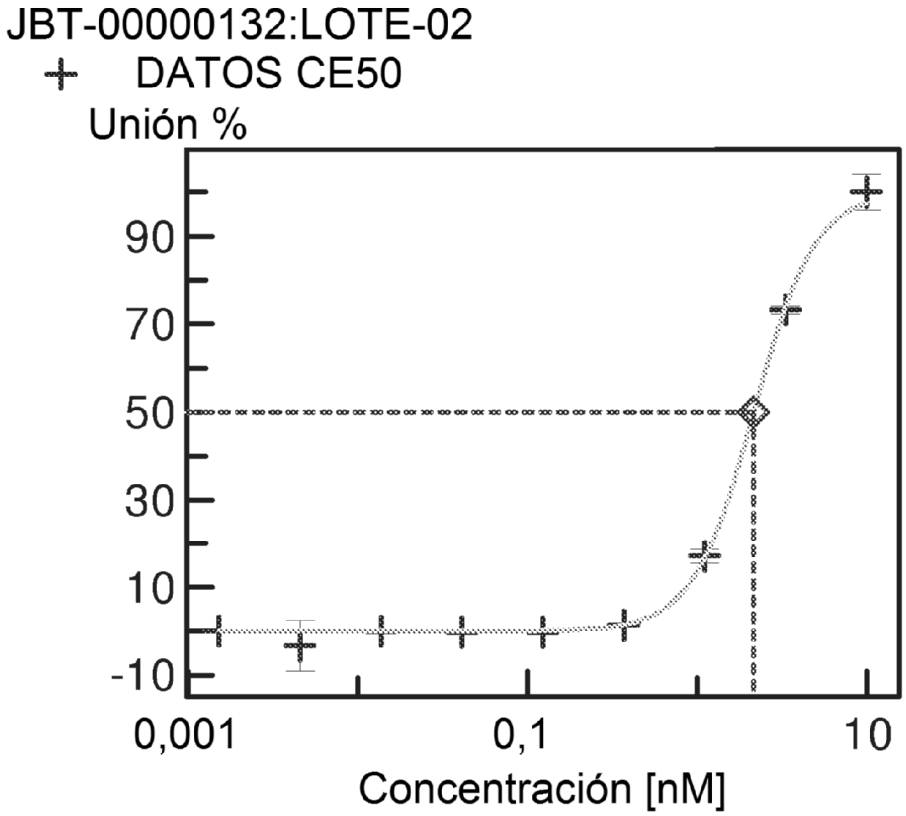

JBT-00000132:LOTE-02
DATOS CE50
Unión %
90
70
50
30
10
-10
0,001
0,1
10
Concentración [nM]

FIGURA 7

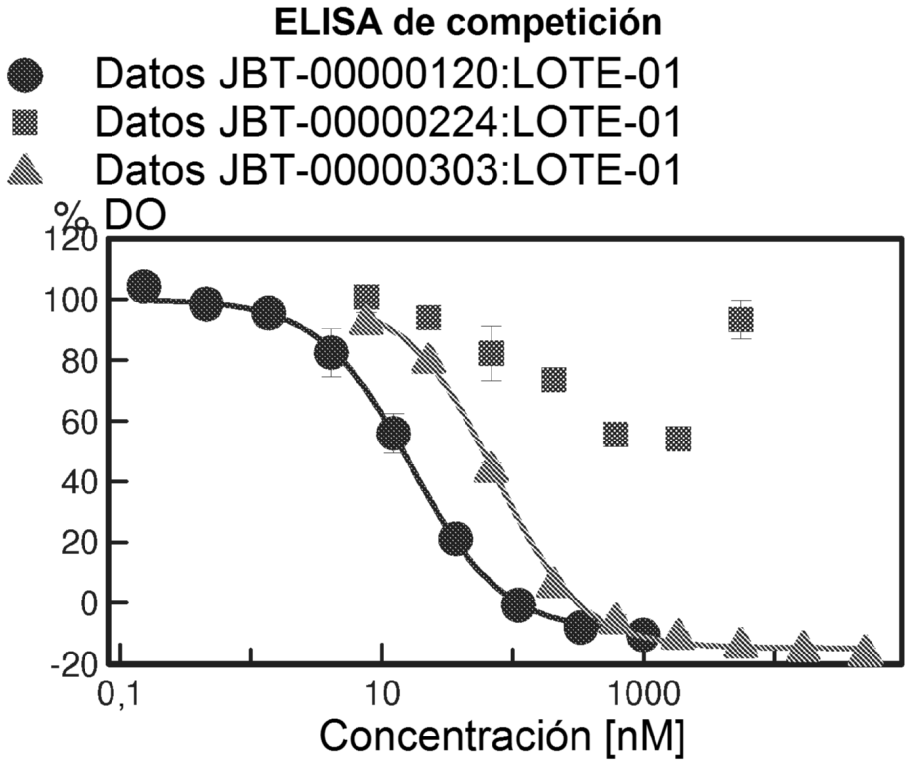

ELISA de competición
Datos JBT-00000120:LOTE-01
Datos JBT-00000224:LOTE-01
Datos JBT-00000303:LOTE-01
% DO
120
100
80
60
40
20
0
-20
0,1
10
1000
Concentración [nM]

FIGURA 8A

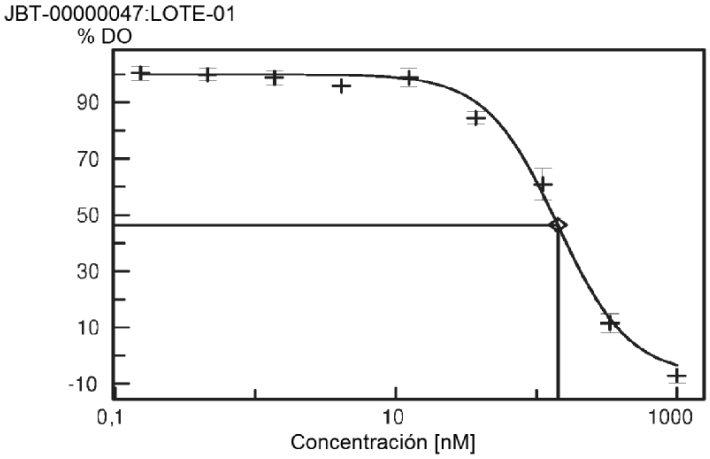


FIGURA 8B

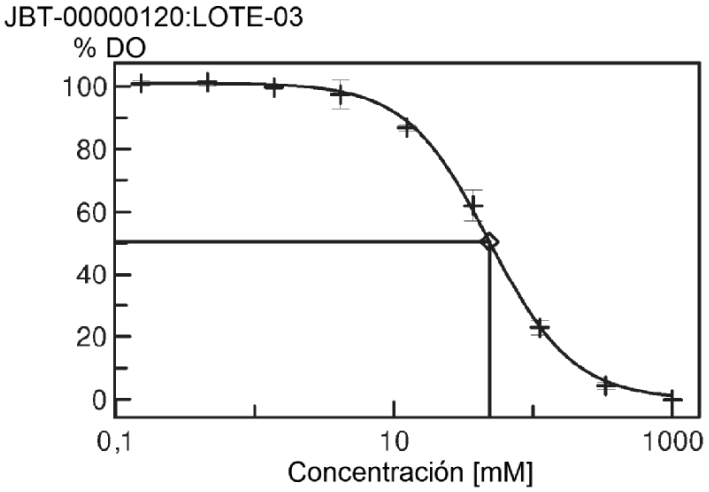


FIGURA 8C

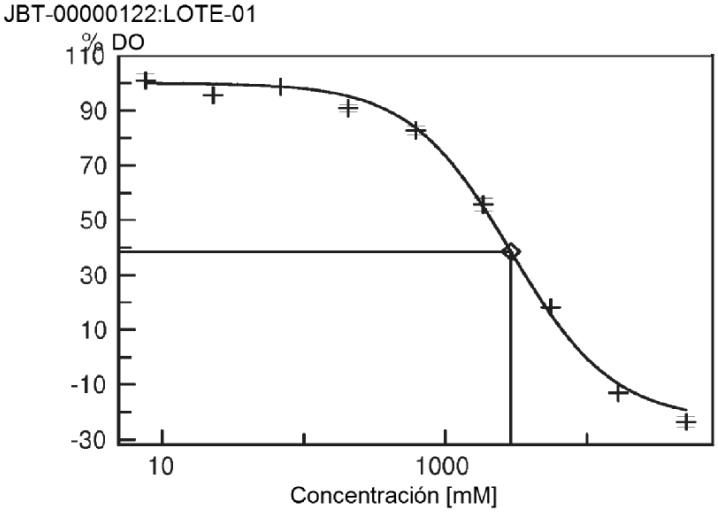


FIGURA 8D

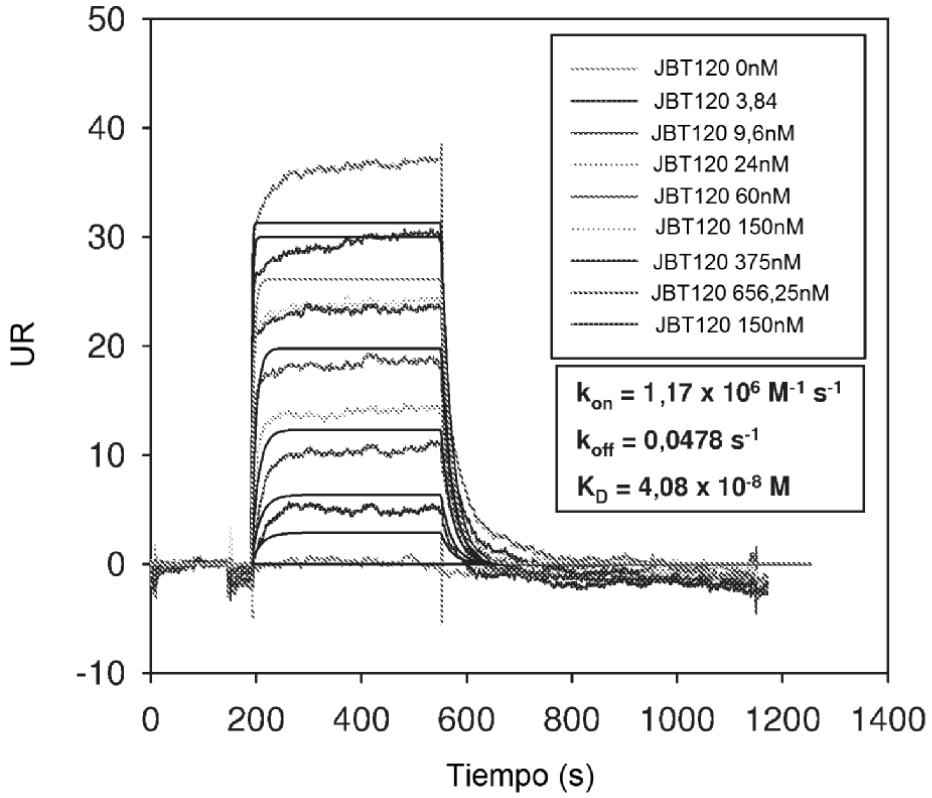


FIGURA 9A

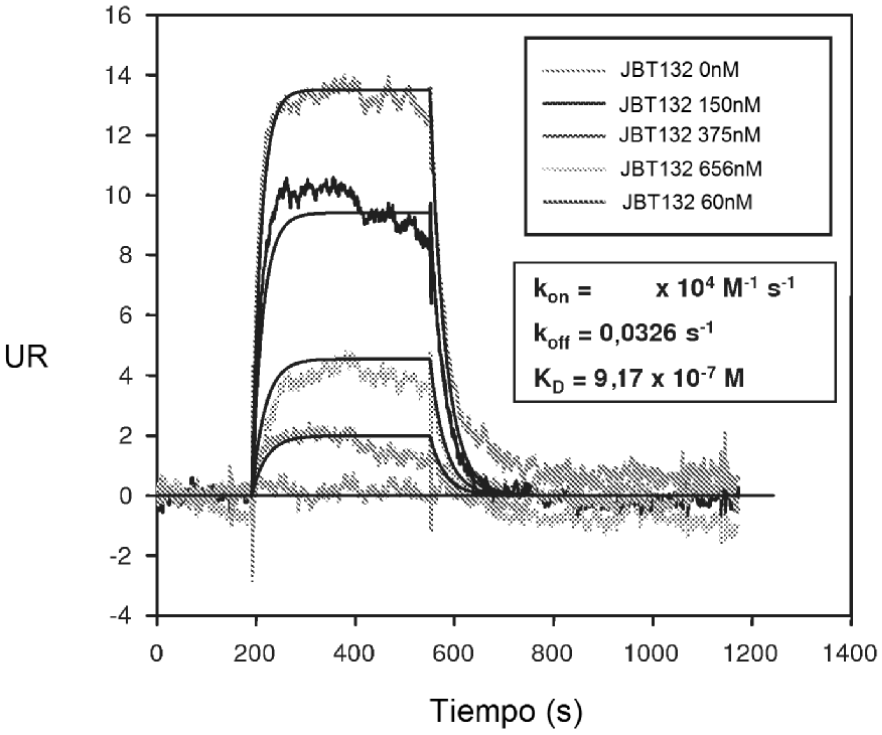


FIGURA 9B

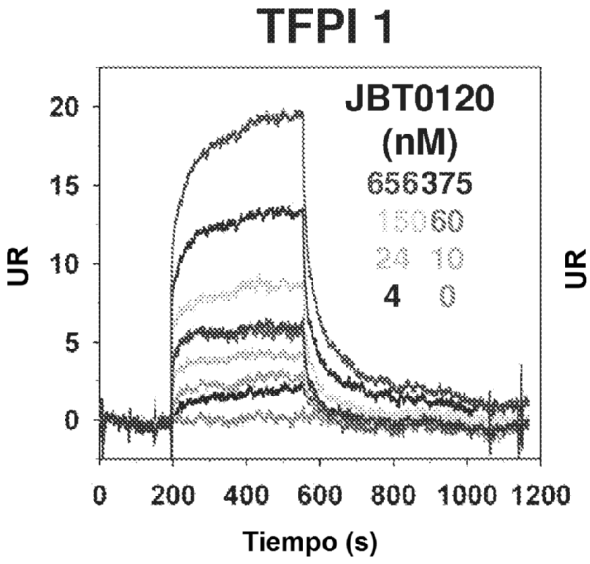


FIGURA 10A

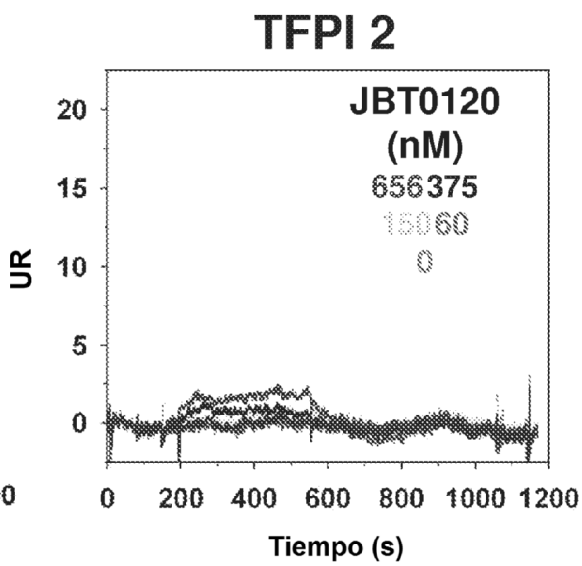


FIGURA 10B

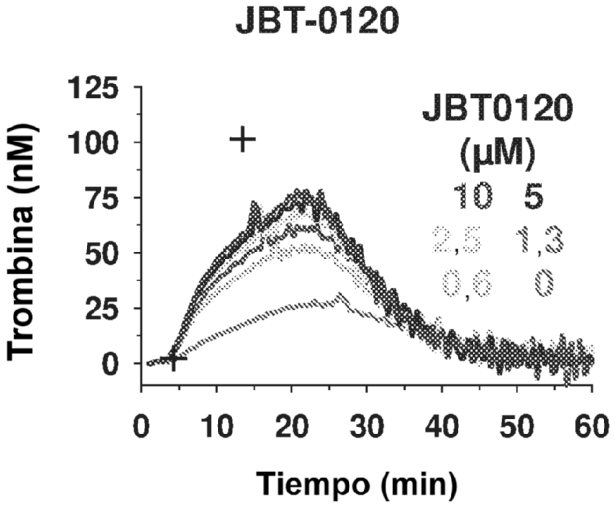


FIGURA 11A

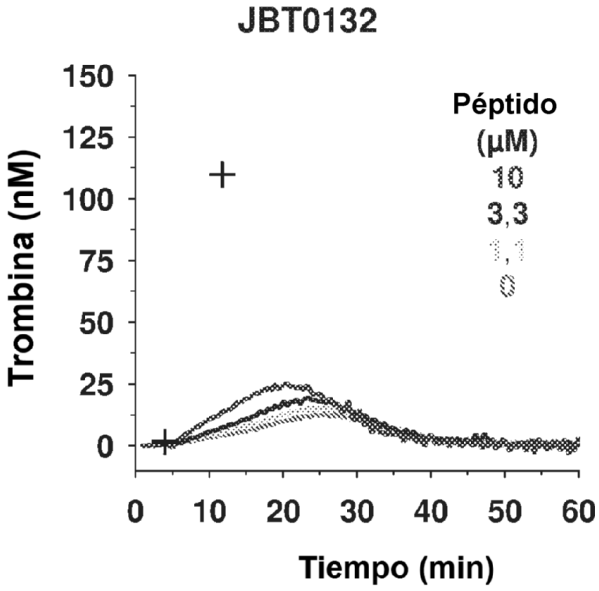


FIGURA 11B

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIa		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% inhibic. (Máx)	% Inhibic (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM
JBT0047	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2 (SEQ ID NO: 253)	---		NA	---	NA	123	122	
		---		NA	1.23	NA			
		---		NA	---	NA			
		---		NA	2,98	16			
		0,72	82,4	68					
				NA					
		---		49					
JBT0047	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2 (SEQ ID NO: 253)	---		NA	1.37	20	128	289	68
		1,33	63,10	35	1,46	26			
							160		
							155		
JBT0047	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2*HCL (SEQ ID NO: 253)								

ES 2 621 809 T3

FIGURA 12

JBT-0047		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} **(µM)**	% inhibic. (Máx)	% Inhibic **(2,5 µM)**	CE_{50} **(µM)**	% Inhibic **(2,5 µM)**	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10**µM**	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10**µM**	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 **µM**
JBT0051	Biotina-Ttds-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2 (SEQ ID NO: 962)	---		NA	2.49	NA			
		0,53	86,9	66	1,04	19			
JBT0055	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-Ttds-Lisina(biotina)-NH2 (SEQ ID NO:963)	---		NA	---	NA			
		---		NA	---	NA			
		---		NA	---	NA			
		---		NA		18			
		0,53	88,4	72	1,67	25			
		---		NA					
JBT0055	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-Ttds-Lisina(biotina)-NH2 (SEQ ID NO:963)	---		NA					
JBT0131	Biotina-Ttds-AFQSKKNFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 964)	---		NA	2.02	11	65	173	
		8,20	77,80	23					
JBT0131	Biotina-Ttds-AFQSKKNVFVFGYFERLRAK-	10,52	72,06	12	1,67	14	106	45	

FIGURA 12

JBT-0047		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} **(µM)**	% inhibic. (Máx)	% Inhibic **(2,5 µM)**	CE_{50} **(µM)**	% Inhibic **(2,5 µM)**	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10**µM**	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10**µM**	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 **µM**
	NH2*HCl (SEQ ID NO: 964)								
		---		14	2,96	14			
JBT0132	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 965)	---		NA	0,06	10	41	102	
		---		44	---	16	28		
		1,15	49,37	36					
JBT0132	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 965)	---		23		11	109		
		---		27	---	13	123	53	
							112		
JBT0132	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 965)	---		30	---	11	117		
JBT0133	Biotina-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAKLT-NH2 (SEQ ID NO: 966)	---		NA	0,34	9	28	67	
		---		15					
JBT0134	Biotina-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 967)	---		NA	---	3	11	--	
		---		5					
JBT0155	Ac-	---		74	0,38	33	49		

ES 2 621 809 T3

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIa		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} **(µM)**	% inhibic. (Máx)	% Inhibic **(2,5 µM)**	CE_{50} **(µM)**	% Inhibic **(2,5 µM)**	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10**µM**	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10**µM**	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 **µM**
	KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKL TSKK-NH2 (SEQ ID NO: 8)								
		0,97	77,70	54			67		
JBT0156*	Ac-VVEKLTFVQLSFLNRRRFSQYAGFKGAGKV-NH2 (SEQ ID NO: 742)	---		0	---	18	--		
					1,49	14			
JBT0157*	Ac-RVFLYFSGKAGGLVKLVERQAFQTNVSKFR-NH2 (SEQ ID NO: 743)	---		0	---	12	--		
					---	9			
					2,77	9			
JBT0158	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKK K-NH2 (SEQ ID NO: 9)	---		34	---	23	30		
		4,26	88,20	35					
JBT0159	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLKK-NH2 (SEQ ID NO: 744)	---		0	---	18	inhib		
					---	22			

ES 2 621 809 T3

FIGURA 12

JBT-0047		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} **(µM)**	% inhibic. (Máx)	% Inhibic **(2,5 µM)**	CE_{50} **(µM)**	% Inhibic **(2,5 µM)**	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10**µM**	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10**µM**	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 **µM**
JBT0160	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFKK-NH2 (SEQ ID NO: 745)	---		0	---	22	inhib		
JBT0161	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFKK-NH2 (SEQ ID NO: 746)	---		0	---	6	inhib		
JBT0162	Ac-KKGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 10)	---		68	0,28	34	54		
		0,74	70,70	54					
JBT0163	Ac-KKQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 11)	---		66	0,89	31	69		
		1,54	79,30	48					
JBT0164	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 12)	---		55	2,68	24	39		
		---		50					
		1,74	71,24	43					
JBT0165	Ac-KKKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 712)	---		0	---	15	inhib		
JBT0166	Biotinil-Ttds-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ	---		71	1,95	36			

FIGURA 12

JBT-0047		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} **(µM)**	% inhibic. (Máx)	% Inhibic **(2,5 µM)**	CE_{50} **(µM)**	% Inhibic **(2,5 µM)**	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10**µM**	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10**µM**	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10**µM**
	ID NO: 968)								
		---		58					
		2,60	85,60	50					
JBT0167*	Biotinil-Ttds-GKNAKFYLFESLRQVKFVFR-NH2 (SEQ ID NO: 969)	---		0	---	21	--		
					---	19			
					---	15			
JBT0168*	Biotinil-Ttds-YKFSFNKELFKQARLRFVGV-NH2 (SEQ ID NO: 970)	---		0	---	9	--		
					---	2			
JBT0169	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 254)	---		16	2,35	20	21		
		---		21					
JBT0170	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 13)	---		61	1,90	30	68		
		---		49					
		---		43					
JBT0171	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK -NH2 (SEQ ID NO: 255)	---		25	4,12	13	33		

FIGURA 12

JBT-0047		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} **(µM)**	% inhibic. (Máx)	% Inhibic **(2,5 µM)**	CE_{50} **(µM)**	% Inhibic **(2,5 µM)**	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10**µM**	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10**µM**	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 **µM**
		---		29					
JBT0172	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 406)	---		7	3,98	8	--		
		---		14					
JBT0173	Biotinil-Ttds-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFG-NH2 (SEQ ID NO: 971)	---		0		3			
JBT0174	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 14)	---		47	2,90	26	49		
		---		39					
JBT0175	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK-NH2 (SEQ ID NO: 182)	---		45	2.29	26	49		
		2,71	78,67	40					
					---	1			
					---	3			
JBT0293	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 256)	---		28		12	119		
		1,32	40,6	27	2,93	14	147	71	
		1,69	44,11	27	---	13	135		
		---		29	---	15	132		

ES 2 621 809 T3

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIa		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} **(µM)**	% inhibic. (Máx)	% Inhibic **(2,5 µM)**	CE_{50} **(µM)**	% Inhibic **(2,5 µM)**	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10**µM**	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10**µM**	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10**µM**
		1,94	39,5	22	---	16			
JBT0293	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 256)	---		27	1,62	16			
		5,37	78.1	26					
JBT0294	Ac-YQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 257)	---		46		12	122		
		4,07	101,07	40	5,31	9	169	82	
JBT0295	Ac-FSSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 713)	---		2		13	inhib		
					1,80	10			
JBT0296	Ac-FQNKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 407)	---		25		6	79		
		4,91	69,35	19	7,83	10			
JBT0297	Ac-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 183)	---		67	---	13	147		
		0,63	67,87	59	---	14	206	113	
		0,44	58,5	56	---	7	170		
		1.1	60,6	41	---	14	197		
JBT0298	Ac-FQSKQNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID	---		45	---	15	109		

ES 2 621 809 T3

FIGURA 12

JBT-0047		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} **(µM)**	% inhibic. (Máx)	% Inhibic **(2,5 µM)**	CE_{50} **(µM)**	% Inhibic **(2,5 µM)**	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10**µM**	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10**µM**	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 **µM**
	NO: 747)								
		1,83	71,69	42	---	17			
JBT0299	Ac-FQSKKNVFAFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 408)	---		13	---	5	63		
		15,31	73,69	9	---	6			
JBT0300	Ac-FQSKKNVFSFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 409)	---		7	---	3	40		
JBT0301	Ac-FQSKKNVFTFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 410)	---		9	---	0	49		
JBT0302	Ac-FQSKKNVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 258)	---		55	---	3	220		
		2,10	90,94	47	---	6	249	185	
		2,6	68,2	33	---	8	218		
JBT0303	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 184)	---		61	---	7	253		
		1,16	93,12	61	---	8	250	218	
		0,92	78,01	54	---	7	244		
					1,16	7	239		

FIGURA 12

JBT-0047		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} **(µM)**	% inhibic. (Máx)	% Inhibic **(2,5 µM)**	CE_{50} **(µM)**	% Inhibic **(2,5 µM)**	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10**µM**	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10**µM**	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10**µM**
JBT0303	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 184)	1,76	77,5	45	8,8	9			
JBT0304	Ac-FQSKKNVFVLGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 259)	---		35	---	7	138		
		2,95	75,15	32	12,87	7			
JBT0305	Ac-FQSKKNVFVQGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 260)	---		46	---	0	207		
		2,28	87,92	45	---	5	223	205	
		3,15	65,6	27	---	4	207		
JBT0306	Ac-FQSKKNVFVSGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 185)	---		42	---	3	197		
		3,56	94,28	37	---	2	204	174	
		3,89	71,4	28	---	5	247		
JBT0307	Ac-FQSKKNVFVYGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 261)	---		38	---	7	151		
		3,42	85,15	34	8,72	4	182	168	
		3,01	60,2	26	---	9	182		
JBT0308	Ac-FQSKKNVFVFGYKERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 411)	---		9	---	4	133		

FIGURA 12

JBT-0047		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} **(µM)**	% inhibic. (Máx)	% Inhibic **(2,5 µM)**	CE_{50} **(µM)**	% Inhibic **(2,5 µM)**	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 **µM**	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 **µM**	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 **µM**
JBT0309	Ac-FQSKKNVFVFGYYERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 412)	---		21	---	7	123		
		4,50	66,79	19	8,55	7			
JBT0310	Ac-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 262)	---		31	---	5	142		
		3,86	70,81	26	16,98	3	152		
		2,11	47,68	24	---	4	163		
		3,37	48,8	19	---	5			
JBT0311	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKN-NH2 (SEQ ID NO: 748)	---		5	---	5	27		
		44,92	68,81	5	3,72	10			
JBT0335	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 749)	6,2	16,4	2	10,48	5	28		
JBT0336	Ac-FQSKNNVFVAGYFDRLRAKL-OH (SEQ ID NO: 263)	6,52	63	19	12,13	5	186		
							181		
JBT0337	Ac-FQSKNNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 16)	0,71	69,1	51	13,33	15	219		
JBT0338	Ac-FQSKNNVFVQGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID	1,12	60,9	40	8,42	9	197		

ES 2 621 809 T3

FIGURA 12

JBT-0047		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} **(µM)**	% inhibic. (Máx)	% Inhibic **(2,5 µM)**	CE_{50} **(µM)**	% Inhibic **(2,5 µM)**	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10**µM**	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10**µM**	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 **µM**
	NO: 17)								
JBT0339	Ac-FQSKNNVFVSGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 18)	1,22	66,9	42	19,1	9	230		
							231		
JBT0340	Ac-FQSKNNVFVYGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 186)	1,87	66	37	26,12	9	197		
JBT0341	Ac-FQSKNNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 187)	1,08	54,1	38	8,68	10	193		
JBT0342	Ac-FQSKNNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 19)	0,38	65,8	58	7,15	18	244		
							241		
JBT0343	Ac-FQSKKNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 188)	1,08	54,1	34	42,24	8	239		
		2,21	82	42					
JBT0374	Ac-FQSKDNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 20)	---		47	---	5	216		
		0,64	56,9	49	20,22	19			
JBT0375	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 190)	---		57	---	14	224		

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIa		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} **(µM)**	% inhibic. (Máx)	% Inhibic **(2,5 µM)**	CE_{50} **(µM)**	% Inhibic **(2,5 µM)**	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10**µM**	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10**µM**	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10**µM**
		---		70	2,93	30			
		0,31	62,1	61					
JBT0375	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 190)	---		53	---	19			
JBT0376	Ac-FQSKKNAFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 414)	---		11	---	3	101		
JBT0377	Ac-FQSKKNQFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 264)	---		20	---	8	180		
JBT0378	Ac-FQSKKNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 21)	---		41	---	7	245		
		1,59	7,91	44	9,03	12			
JBT0379	Ac-FQSKKNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 22)	---		31	---	6	226		
		3,13	81,8	36	47,85 ??	12			
JBT0380	Ac-FQSKKNVFVVGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 191)	---		27	---	6	199		
		2,59	73,1	34	7,58	10			
JBT0381	Ac-FQSPKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 265)	---		30	---	9	173		

ES 2 621 809 T3

FIGURA 12

JBT-0047		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} **(µM)**	% inhibic. (Máx)	% Inhibic **(2,5 µM)**	CE_{50} **(µM)**	% Inhibic **(2,5 µM)**	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10**µM**	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10**µM**	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10**µM**
JBT0385	Ac-FQSKKNNFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 672)	---		0	---	2	---		
JBT0386	Ac-FQSKKNPFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 415)	---		6	---	5	85		
JBT0388	Ac-FQSKKNVHVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 192)	---		25	---	6	185		
		4,34	72,5	26	no fit	9			
JBT0389	Ac-FQSKKNVVVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 673)	---		0	---	8	34		
JBT0390	Ac-FQSKKNVFQFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 674)	---		0	---	5	28		
JBT0391	Ac-FQSKKNVFVGGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 266)	---		12	---	1	178		
		7,02	73,8	18	---	1			
JBT0392	Ac-FQSKKNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 23)	---		32	---	4	228		
		2,48	74,4	37	---	6			
JBT0393	Ac-FQSKKNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 193)	---		20	---	3	268		

FIGURA 12

JBT-0047		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} **(µM)**	% inhibic. (Máx)	% Inhibic **(2,5 µM)**	CE_{50} **(µM)**	% Inhibic **(2,5 µM)**	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10**µM**	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10**µM**	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 **µM**
		3.02	64,1	28	---	1			
JBT0394	Ac-FQSKKNVFVMGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 24)	---		10	---	7	115		
		6,83	57,3	12	---	8			
JBT0395	Ac-FQSKKNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 25)	---		28	---	7	235		
		2,80	72,1	32	no fit	7			
JBT0396	Ac-FQSKKNVFVPGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 194)	---		22	---	6	196		
		4,33	77,2	30	8,71	6			
JBT0397	Ac-FQSKKNVFVRGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 195)	---		24	---	4	240		
		5,09	72,3	23	9,80	0			
JBT0398	Ac-FQSKKNVFVFGYFEELRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 196)	---		4	---	8	--		
JBT0399	Ac-FQSKKNVFVFGYFELLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 750)	---		0	---	7	--		
JBT0400	Ac-FQSKKNVFVFGYFLRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 267)	---		1	---	13	--		

ES 2 621 809 T3

FIGURA 12

JBT-0047		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} **(µM)**	% inhibic. (Máx)	% Inhibic **(2,5 µM)**	CE_{50} **(µM)**	% Inhibic **(2,5 µM)**	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 **µM**	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 **µM**	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 **µM**
JBT0401	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAVL-NH2 (SEQ ID NO: 416)	---		0	---	4	--		
JBT0402	Biotina-Ttds-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 973)	0,32	45,41	48	---	11	185		
JBT0403	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 972)	0,49	64,39	59	---	9	253		
		---		62					
JBT0404	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 974)	1,89	42,89	24	3,38	14	115		
JBT0405	Biotina-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 975)	0,86	81,33	59	---	15	142		
JBT0406	Ac-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 268)	---		28	---	9	114		

FIGURA 13

JBT-0049		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Ihnhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Máx)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM
JBT0049	Ac-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-NH2 (SEQ ID NO: 3025)	---		NA	---	NA		12	12
		---		NA	---	17	36	44	
		---		NA	---	11			
		---		NA					
		---		17					
JBT0049	Ac-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-NH2 (SEQ ID NO: 3025)	---		10	---	13	49	17	
		---		19	---	8	42		
							53		
JBT0053	Biotina-Ttds-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-NH2 (SEQ ID NO: 3006)	---		NA	---	11			
		---		NA					
		---		18					
JBT0057	Ac-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-Ttds-Lisina(biotina)-NH2 (SEQ ID NO: 3018)	---		NA	---	15			
		---		NA					
		---		15					
JBT0135	Biotina-Ttds-LLYFLTIGNMGMYAAQLKFR-NH2 (SEQ ID NO: 3021)	---		NA	---	10 (0,625µ			

ES 2 621 809 T3

FIGURA 13

JBT-0049		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIa		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Máx)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM
						M)			
		---		0					
JBT0136	Biotina-Ttds-LYFLTIGNMGMYAAQLKFRT-NH2 (SEQ ID NO: 3014)	---		NA	---	11 (0,625µ M)			
		---		0					
JBT0137	Biotina-Ttds-YFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-NH2 (SEQ ID NO: 3013)	---		0	---	2			
JBT0138	Biotina-Ttds-YFLTIGNMGMYAAQLKFR-NH2 (SEQ ID NO: 3012)	---		0	---	4			
JBT0190	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFR TSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3031)	---		21	0,49	32	80	72	
		---		27			74		
JBT0191*	Ac-MLGVLMRGISALTGDYTARFEFYLNKQTFN-NH2 (SEQ ID NO: 3054)	---		0	---	0			
JBT0192*									
JBT0193	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFK K-NH2 (SEQ ID NO: 3073)			51	1,26	38	140	114	
		2,30	104,85	52			149		
JBT0194	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQKK-NH2 (SEQ ID NO: 3074)	---		0	---	8			

ES 2 621 809 T3

FIGURA 13

JBT-0049		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Máx)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM
JBT0195	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYKK-NH2 (SEQ ID NO: 3075)	---		0	---	5			
JBT0196	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMKK-NH2 (SEQ ID NO: 3048)	---		0	---	12			
JBT0197	Ac-KKTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3076)	---		38	0,38	35	146		
		0,91	57,40	39					
JBT0198	Ac-KKDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3077)	---		0	---	17			
JBT0199	Ac-KKLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3078)	---		0	---	20			
					---	17			
JBT0200	Ac-KKFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3079)	---		0	---	9			
JBT0201	Ac-KKLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRKK-NH2 (SEQ ID NO: 3080)	---		2	---	23			
					---	16			
JBT0202	Ac-KKLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTKK-NH2 (SEQ ID NO: 3081)	---		0	---	15			
JBT0203	Ac-KKYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3082)	---		0	---	7			
JBT0204	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGKK-NH2 (SEQ ID NO: 3060)	---		0	---	5			

FIGURA 13

JBT-0049		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Máx)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM
					---	0			
JBT0243	Ac-SGDTFVDERLLYFLTIGNMRMYAVQLKFRTS-NH2 (SEQ ID NO: 3085)			39	---	37			
		0,51	41,53	37					
JBT0244	Ac-SGDTFVDERLLYFLTTGNMRMYAVQLKFRTS-NH2 (SEQ ID NO: 3086)	---		50	---	37			
		---		49					
JBT0245	Ac-SGDTFVDERLLYFLTIGDMRMYAVQLKFRTS-NH2 (SEQ ID NO: 3087)	---		45	---	NA			
		0,44	50,53	44	---	21			
					---	24			
JBT0344	Ac-TFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKF-NH2 (SEQ ID NO: 3038)	---		2	---	1	---		
JBT0345	Ac-FVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKF-NH2 (SEQ ID NO: 3039)	---		2	---	2	---		
JBT0346	Ac-VDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKF-NH2 (SEQ ID NO: 3034)	---		0	---	2	---		
JBT0347	Ac-TFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLK-NH2 (SEQ ID NO: 3040)	---		2	---	4	---		
JBT0348	Ac-TFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQ-NH2 (SEQ ID NO: 3084)	---		0	---	2	---		

FIGURA 14

JBT-0050		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIa		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Máx)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc. 10µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc. 10µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc. 10µM
JBT0050	Ac-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2 (SEQ ID NO: 3047)	---		NA	---	NA		81	21
		---		NA	0,14	25	32	38	
		---		NA	---	NA	46		
		---		NA	---	NA	46		
		0,95	56,6	39	0,05	33	49		
		---		NA					
		1,14	58,99	35					
JBT0050	Ac-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2 (SEQ ID NO: 3047)	---		33	---	28	23		
		1,07	35,6	26	0,14	19	27	36	
JBT0054	Biotina-Ttds-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2 (SEQ ID NO: 3002)	---		NA	0,16	NA			
		0,99	56,1	41	0,45	31			
JBT0058	Ac-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-Ttds-Lisina(biotina)-NH2 (SEQ ID NO: 3003)	---		NA	---	NA			
		1,07	60,9	42	0,37	28			
JBT0129	Ac-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2; Cycl. C5-C27 (SEQ ID NO: 3026)	---		NA	0,16	21	27		

ES 2 621 809 T3

FIGURA 14

JBT-0050		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIa		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Máx)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc. 10µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc. 10µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc. 10µM
		---		32			31	18	
JBT0130	Biotina-Ttds-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2; cycl. C6-C28 (SEQ ID NO: 3001)	---		NA	0,15	21			
		---		34					
JBT0139	Biotina-Ttds-GRGCTKVIVFTFRHNKLIGY-NH2 (SEQ ID NO: 3008)	---		NA	---	9	--	--	
		---		7 (0,625µM)	0,10	15			
JBT0140	Biotina-Ttds-GCTKVIVFTFRHNKLIGYER-NH2 (SEQ ID NO: 3010)	---		0	---	10	18	25	
					0,05	NA			
JBT0141	Biotina-Ttds-CTKVIVFTFRHNKLIGYERR-NH2 (SEQ ID NO: 3009)	---		0	---	14	34	55	
					0,04	NA			
JBT0142	Biotina-Ttds-TKVIVFTFRHNKLIGYERRY-NH2 (SEQ ID NO: 3022)	---		0	---	7	12	--	
					1,96	12			
JBT0143	Biotina-Ttds-KVIVFTFRHNKLIGYERRYN-NH2 (SEQ ID NO: 3023)	---		7	---	16	19	--	
		---		6	0,42	17			
JBT0144	Biotina-Ttds-VIVFTFRHNKLIGYERRYNC-NH2 (SEQ ID NO: 3011)	---		NA	---	18	--	--	

FIGURA 14

JBT-0050		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Máx)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc. 10µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc. 10µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc. 10µM
		---		0	0,03	---			
JBT0145	Biotina-Ttds-VIVFTFRHNKLIGYER-NH2 (SEQ ID NO: 3024)	---		0	---	5	--	--	
JBT0205	Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3029)	---		40	---	34	134		
		1,64	87,46	49	0,11	36			
JBT0206*	Ac-TNYTGSEKCIRFVTRRYLGVRINCFHKGS-NH2 (SEQ ID NO: 3049)	---		0	---	22	--		
					---	17			
					0,22	20			
JBT0207*	Ac-TRNVVRRYECFGSTGCIKYFIHSRTGLNK-NH2 (SEQ ID NO: 3050)	---		9	---	8	--		
					---	6			
JBT0208	Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNKK-NH2 (SEQ ID NO: 3027)	---		7	---	18			
					---	24			
JBT0209	Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERKK-NH2 (SEQ ID NO: 3051)	---		0	---	17			
JBT0210	Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGKK-NH2 (SEQ ID NO: 3061)	---		0	---	17			
					---	13			
JBT0211	Ac-	---		42	---	31	182		

FIGURA 14

JBT-0050		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIa		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Máx)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc. 10µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc. 10µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc. 10µM
	KKGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3032)								
		---		48	0,04	35	(250)	(650)	
JBT0212	Ac-KKKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3033)	---		7	---	23	49		
		---		19	0,05	24			
JBT0213	Ac-KKVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3083)	---		0	---	15			
JBT0214	Ac-KKGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYKK-NH2 (SEQ ID NO: 3052)	---		0	---	15			
JBT0215	Ac-KKGCTKVIVFTFRHNKLIGYERKK-NH2 (SEQ ID NO: 3055)	---		1	---	16			
JBT0216	Ac-KKCTKVIVFTFRHNKLIGYERRKK-NH2 (SEQ ID NO: 3053)	---		6	---	18			
JBT0217	Ac-KKTKVIVFTFRHNKLIGYERRYKK-NH2 (SEQ ID NO: 3062)	---		1	1,06	18			
		---		11					
JBT0218	Ac-KKKVIVFTFRHNKLIGYERRYNKK-NH2 (SEQ ID NO: 3063)	---		4	1,18	12			
		---		12					
JBT0219	Ac-KKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCKK-NH2 (SEQ ID NO: 3030)	---		8	---	17	29		
		---		22	0,10	17			
JBT0220	Ac-KKIVFTFRHNKLIGYERRYNCTKK-NH2 (SEQ ID NO: 3064)	---		0	---	15			

ES 2 621 809 T3

FIGURA 14

JBT-0050		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIa		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Máx)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc. 10µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc. 10µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc. 10µM
					---	16			
JBT0349	Ac-GCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2 (SEQ ID NO: 3041)	---		19	---	28	54		
		1,63	27,6	17	0,18	13			
JBT0350	Ac-CTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2 (SEQ ID NO: 3042)	---		21	---	26	55		
		1,65	33,8	18	0,27	16			
JBT0351	Ac-TKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2 (SEQ ID NO: 3043)	---		1	---	19	30		
		no fit		0	0.21	8			
JBT0352	Ac-GCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCT-NH2 (SEQ ID NO: 3044)	---		24	---	24	65		
		1,34	26,3	19	0,35	18			
JBT0353	Ac-GCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNC-NH2 (SEQ ID NO: 3045)	---		28	---	30	76		
		0,72	24,5	21	0,61	20			

FIGURA 15

JBT-0101		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIa		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Max)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM
JBT0052	Biotina-Ttds-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3004)	---		NA	0,22	20			
		---		NA	0,39	23			
		1,47	57,24	52					
JBT0101	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3036)	---		NA	---	NA	65	164	40
		---		NA	1,42	22			
		2,25	50,13	26	0,24	21			
					---	20			
					0,17	22			
JBT0101	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3036)	2,01	45,27	26	---	19	68	38	
		---		NA			60		
		---		NA					
		---		NA					
		1,51	44,8	31					
JBT0101	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3036)	---		29	---	19			

ES 2 621 809 T3

FIGURA 15

JBT-0101		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Max)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM
		---		18	0,25	14			
		1,94	37,47	19	0,61	19			
JBT0103	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTS-Ttds-KKLisina(biotina)-NH2 (SEQ ID NO: 3005)	---		NA	0,19	21			
		1,69	38,91	24	0,17	17			
JBT0176*	Ac-KKVGSVTRWSMYGPIFIKFTWTLEQPVGWDHKK-NH2 (SEQ ID NO: 3056)	---		0	---	17	150		
					---	16			
JBT0177*	Ac-KKLTGDWTYFWSKVIWGPGVIERQMPVSTFHKK-NH2 (SEQ ID NO: 3065)	---		4	---	15	--		
					---	10			
					---	10			
JBT0178	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTKK-NH2 (SEQ ID NO: 3028)			42	---	23	190	80	
		1,51	65,93	42	0,20	26	111		
JBT0179	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLKK-NH2 (SEQ ID NO: 3066)	---		0	---	14			
JBT0180	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVKK-NH2 (SEQ ID NO: 3067)	---		0	---	5			

FIGURA 15

JBT-0101		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIa		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Max)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM
JBT0181	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKKK-NH2 (SEQ ID NO: 3068)	---		0	---	2			
JBT0182	Ac-KKGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3037)	---		39	0,26	27	146		
		0,62	52,16	40					
JBT0183	Ac-KKQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3069)	---		0	---	19			
JBT0184	Ac-KKPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3070)	---		0	---	26			
					---	16			
JBT0185	Ac-KKFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3057)	---		0	---	14			
JBT0186	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGKK-NH2 (SEQ ID NO: 3071)	---		0	---	3			
JBT0187	Ac-KKWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIKK-NH2 (SEQ ID NO: 3072)	---		0	---	5			
JBT0188	Ac-KKHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFKK-NH2 (SEQ ID NO: 3058)	---		0	---	21			
					---	17			
JBT0189	Ac-KKYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3059)	---		0	---	19			
JBT0354	Ac-KKGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTK	---		26	0,62	14			

FIGURA 15

JBT-0101		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Max)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM
	K-NH2 (SEQ ID NO: 3088)								
		2,25	50,46	25	0,56	18			
JBT0355	Ac-KKVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTKK-NH2 (SEQ ID NO: 3089)	---		12	---	14			
JBT0356	Ac-KKWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTKK-NH2 (SEQ ID NO: 3090)	---		11	no fit	11			
JBT0357	Ac-KKGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGKK-NH2 (SEQ ID NO: 3035)	---		30	---	25			
		2,51	55,65	26	0,58	20			
JBT0358	Ac-KKGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFKK-NH2 (SEQ ID NO: 3046)	---		19	---	27			
		3,26	41,21	15	0,46	16			

FIGURA 16

JBT-0120		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Max)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM
JBT0120	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1047)	---		NA	0,94	35	298	374	162
		0,90	85,30	58	1,84	31			
		1,50	88,65	48					
JBT0120	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1047)	1,50	74,75	43	0,86	45	355		
							258		
		1,29	69,17	43	0,88	45			
JBT0120	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1047)	1,18	50,68	34	1,18	46	326	288	
		---		37	---	48	383		
		---		38			299		
		1,26	46,06	32	0,38	40			
JBT0120	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2***HCL** (SEQ ID NO: 1047)	2,64	93,62	43	0,98	43			
JBT0124	Biotina-Ttds-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1290)	1,59	73,59	41	1,26	36			
JBT0247	Ac-	---		43	---	44	273		

FIGURA 16

JBT-0120		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIa		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Max)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM
	SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1213)								
		0,79	50,9	42	0,61	42			
JBT0248	Ac-KKSGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTSKK-NH2 cyc. (SEQ ID NO: 1001)	---		54	---	60	164		
		0,82	76,13	53	0,27	52			
JBT0249	Ac-KKSGASRYKWFCGMRDMKGTMSKK-NH2 (SEQ ID NO: 1214)	---		0	---	3	inhib		
					---	17			
					1,06	16			
JBT0250	Ac-KKSRYKWFCGMRDMKGTMSCVWKK-NH2 (SEQ ID NO: 1201)	---		0		15	inhib		
		---		11	---	20	inhib		
					0,61	19			
					---	17			
JBT0251	Ac-KKKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFKK-NH2 (SEQ ID NO: 1202)	---		17	0,63	23	inhib		
		0,66	24,03	16			inhib		
		---		11	---	18			
JBT0252	Ac-KKCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDKK-NH2 (SEQ ID NO: 1215)	---		13	1,02	18	inhib		
		6,27	37,09	11					

FIGURA 16

JBT-0120		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (μM)	% Inhibic. (Max)	% Inhibic. (2,5 μM)	CE_{50} (μM)	% Inhibic. (2,5 μM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 μM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 μM	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 μM
JBT0253	Ac-KKMRDMKGTMSCVWVKFRYDTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 1216)	---		0	---	15	inhib		
					---	23			
					0,55	23			
JBT0319	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRY-NH2, cyc (SEQ ID NO: 1002)	0,51	71,07	59	---	56	383	293	
							294		
JBT0319	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRY-NH2, cyc (SEQ ID NO: 1002)	0,30	82,38	72	---	60	466		
JBT0320	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVK-NH2 (SEQ ID NO: 1103)	18,80	73,34	9	6,40	7	153		
JBT0321	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCV-NH2 (SEQ ID NO: 1217)	---		0	---	1	--		
JBT0322	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTM-NH2 (SEQ ID NO: 1218)	---		0	---	5	--		
JBT0322	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTM-NH2 (SEQ ID NO: 1218)	---		0	---	3	--		
JBT0323	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1076)	0,72	51,55	42	0,77	48	355	314	
							285		
JBT0324	Ac-KWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-	---		0	2,44	18	91		

FIGURA 16

JBT-0120		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIa		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Max)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM
	NH2 (SEQ ID NO: 1155)								
JBT0325	Ac-[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1219)	---		0	---	4	--		
JBT0326	Ac-RDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1220)	---		0	---	3	--		
JBT0326	Ac-RDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1220)						--		
JBT0327	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMS-NH2 (SEQ ID NO: 1222)	---		0	---	0	--		
JBT0328	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSCVW-NH2 (SEQ ID NO: 1223)	---		0	---	1	--		
JBT0329	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1156)	---		2	---	8	70	66	
		---		4	---	13	40		
		no fit		7	3,53	6	84		
JBT0330	Ac-CGMRDMKGTMSCVWVKFRYD-NH2 (SEQ ID NO: 1224)	---		0	---	9	--		
JBT0330	Ac-[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYD-NH2 (SEQ ID NO: 1224)	---		0	---	7			
JBT0331	Ac-MRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1225)	---		0	---	5	--		
JBT0331	Ac-MRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1225)	---		0	---	5	--		
JBT0332	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSCVW-NH2 (SEQ ID NO: 1206)	---		1	---	5	--		

ES 2 621 809 T3

FIGURA 16

JBT-0120		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (μM)	% Inhibic. (Max)	% Inhibic. (2,5 μM)	CE_{50} (μM)	% Inhibic. (2,5 μM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 μM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 μM	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 μM
JBT0333	Ac-KWFCGMRDMKGTMSCVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1207)	---		3	---	12	40	--	
							--		
JBT0333	Ac-KWFCGMRDMKGTMSCVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1207)	---		4	---	11	114		
JBT0334	Ac-CGMRDMKGTMSCVWVKFRYD-NH2 (SEQ ID NO: 1227)	---		0	---	3	--		
JBT0409	Ac-SGASRYKWFSGMRDMKGTMSSVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1204)	---		0	---	5	inhib		
JBT0410	Ac-SGASRYKWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1208)	---		0	---	7	inhib		
JBT0411	Ac-SGASRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1104)	---		11	---	24	97		
JBT0412	Ac-KWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1209)	---		7	---	12	46		
JBT0413	Ac-KWFSGMRDMKGTMSSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1228)	---		0	---	2	inhib		
JBT0414	Ac-KWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1205)	---		4	---	8	inhib		
JBT0415	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1003)	---		59	---	43	359		
		---		66					
		0,38	74,56	61	0,19	52			

FIGURA 16

JBT-0120		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIa		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Max)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM
JBT0416	Ac-SRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1077)	---		52	---	46	256		
JBT0417	Ac-SRYKWFSGMRDMKGTMSSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1229)	---		2	---	11	inhib		
		no fit		0	no fit	6			
JBT0418	Ac-SRYKWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1210)	---		4	---	11	inhib		
JBT0435*	Ac-RKRDVSGKM[CWSGFGSKWFRC]ADMMTYYSVT-NH2 (SEQ ID NO: 1211)	---		0	---	5			
JBT0436*	Ac-RWSGKSTYS[CDAMVRRMGMKC]FSFGWTDVYK-NH2 (SEQ ID NO: 1212)	---		0	---	0			

FIGURA 17

JBT-0121		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIa		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Máx)	% de Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM
JBT0121	Ac-SGGRKHKHFLRSNGKPSRALCSMHFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 3091)	---		NA	---	15	22	37	25
		0,08	14,44	14	0,17	11	inhib		
		---		8	---	19			
JBT0125	Biotina-Ttds-SGGRKHLHFLRSNGKPSRALCSMHFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 3092)	0,10	17,22	15	0,45	9			
JBT0419	Ac-SGGRKHKHFLRSNGKPSRALSSMHFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 3093)	---		6	---	7			
JBT0420*	Ac-KGSSRSGHNALKTHSWMSPFRRRGSWSLHFK-NH2 (SEQ ID NO: 3094)	---		3	---	10	inhib		
JBT0421*	Ac-KSRSGFWHAWSHRTRPMKSRLHLGKFSNSSG-NH2 (SEQ ID NO: 3095)	---		3	---	5			
JBT0422	Ac-SGGRKHKHFLRSNGKPSRALSSMHFWRW-NH2 (SEQ ID NO: 3096)	---		4	---	11	inhib		
JBT0423	Ac-SGGRKHKHFLRSNGKPSRALSSMHF-NH2 (SEQ ID NO: 3097)	---		2	---	1	inhib		
JBT0424	Ac-SGGRKHKHFLRSNGKPSRALSS-NH2 (SEQ	---		1	---	0	--		

FIGURA 17

JBT-0121		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIa		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Máx)	% de Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM
	ID NO: 3098)								
JBT0425	Ac-SGGRKHKHFLRSNGKPSRA-NH2 (SEQ ID NO: 3099)	---		3	---	0			
JBT0426	Ac-RKHKHFLRSNGKPSRALSSMHFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 3100)	---		2	---	8	inhib		
JBT0427	Ac-KHFLRSNGKPSRALSSMHFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 3101)	---		0	---	0			
JBT0428	Ac-LRSNGKPSRALSSMHFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 3102)	---		2	---	1	--		
JBT0429	Ac-NGKPSRALSSMHFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 3103)	---		0	---	0			
JBT0430	Ac-SGGRKHKHFLRSNGKPSRAL-NH2 (SEQ ID NO: 3104)	---		0	---	0			
JBT0431	Ac-RKHKHFLRSNGKPSRALSSM-NH2 (SEQ ID NO: 3105)	---		2	---	8			
JBT0432	Ac-KHFLRSNGKPSRALSSMHFW-NH2 (SEQ ID NO: 3106)	---		3	---	1	--		
JBT0433	Ac-LRSNGKPSRALSSMHFWRWS-NH2 (SEQ ID NO: 3107)	---		0	---	1	--		
JBT0434	Ac-SNGKPSRALSSMHFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 3108)	---		0	---	0			

ES 2 621 809 T3

FIGURA 18

JBT-0122		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Máx)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM
JBT0122	AC-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2002)	---		NA	12.7	5	115	139	60
		15,5	93,8	15	39,5	8	175		
		7,92	78,52	23			183	160	
		---		9	---	9	210		
		---		11					
JBT0122	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2*HCL (SEQ ID NO: 2002)	15,81	64,12	6	6,70	7			
JBT0126	Biotina-Ttds-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2498)	---		NA	5,05	5			
		14,1	88,4	17					
JBT0221	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYK TSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2003)	---		10	3,37	19	218		
		---		29					
JBT0222*	Ac-MKSRSLGLAYFAKHSSLEVLQTRKVAAPYY-NH2 (SEQ ID NO: 2127)	---		0	---	4	--		

FIGURA 18

JBT-0122		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Máx)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiente (mU/ml) Conc: 10 µM
					---	5			
JBT0223*	Ac-KMQLRVYASTAHSRYLLGSSLFPKYAEVKA-NH2 (SEQ ID NO: 2297)	---		0	---	4	--		
					---	1			
					---	3			
JBT0224	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKK-NH2 (SEQ ID NO: 2298)	---		14	3,49	18	191		
		---		26			203	162	
JBT0225	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARKK-NH2 (SEQ ID NO: 2128)	---		9	---	0	55		
		---		12					
JBT0226	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-NH2 (SEQ ID NO: 2299)	---		4	---	0			
		---		6					
JBT0227	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKKK-NH2 (SEQ ID NO: 2300)	---		0	---	5			
JBT0228	Ac-KKASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2016)	---		4	6,93	9			

FIGURA 18

JBT-0122		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor de IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Max)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiencia (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiencia (mU/ml) Conc: 10 µM
		---		21					
JBT0229	Ac-KKPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2129)	---		0	---	0			
JBT0230	Ac-KKVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2301)	---		0	---	0			
					---	0			
JBT0231	Ac-KKHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2302)	---		0	---	0			
JBT0232	Ac-KKGYASFPLAVQLHVSKRSKEMKK-NH2 (SEQ ID NO: 2303)	---		4	---	2			
		13,25	38,12	6					
JBT0233	Ac-KKYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-NH2 (SEQ ID NO: 2304)	---		6	---	6			
		---		8					
JBT0234	Ac-KKVQLHVSKRSKEMALARLYYKKK-NH2 (SEQ ID NO: 2305)	---		0	---	3			
JBT0235	Ac-KKQLHVSKRSKEMALARLYYKTKK-NH2 (SEQ ID NO: 2306)	---		0	---	0			
					---	0			
JBT0236	Ac-KKLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2307)	---		0	---	0			

FIGURA 18

JBT-0122		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor de IIa		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Max)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiencia (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiencia (mU/ml) Conc: 10 µM
JBT0237	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEKK-NH2 (SEQ ID NO: 2308)	---		0	---	2			
JBT0359	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2309)	---		0	---	6	---		
JBT0360	Ac-SFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2310)	---		1	---	2	---		
JBT0361	Ac-FPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2311)	---		0	---	9	---		
JBT0362	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEM-NH2 (SEQ ID NO: 2312)	---		0	---	6	---		
JBT0363	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKE-NH2 (SEQ ID NO: 2313)	---		0	---	9	---		
JBT0364	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMAL-NH2 (SEQ ID NO: 2314)	---		2	---	12	---		
JBT0365	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALA-NH2 (SEQ ID NO: 2315)	---		0	---	9	---		
JBT0366	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALAR-NH2 (SEQ ID NO: 2316)	---		0	---	11	---		
JBT0367	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARL-NH2 (SEQ ID NO: 2317)	---		2	---	10	28		
JBT0368	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLY-NH2 (SEQ ID NO: 2130)	---		0	---	8	36		
JBT0369	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYY-NH2	---		2	---	9	68		

ES 2 621 809 T3

FIGURA 18

JBT-0122		**Curvas de progreso de inhibición de FXa**			**Inhibición de tenasa extrínseca por TFPI**		**Generación de Factor de IIa**		
PÉPTIDO	**SECUENCIA**	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (Max)	% Inhibic. (2,5 µM)	CE_{50} (µM)	% Inhibic. (2,5 µM)	Deficiencia de FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10 µM	FVIII deficiencia (mU/ml) Conc: 10 µM	FIX deficiencia (mU/ml) Conc: 10 µM
	(SEQ ID NO: 2017)								
JBT0370	Ac-YASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2318)	---		2	---	0	39		
JBT0371	Ac-GYASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2319)	---		8	---	1	60		

FIGURA 19

Clase JBT0047		BiaCore		
Péptido	**Secuencia**	**k_{on} (1/Ms)**	**k_{off} (1/s)**	**K_D (M)**
JBT0047	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2 (SEQ ID NO: 253)	3,98E+05	1,88E-02	4,72E-08
JBT0131	Biotin-Ttds-AFQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 964)	1,38E+05	5,94E-02	4,31E-07
JBT0132	Biotin-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 965)	3,55E+04	3,26E-02	9,17E-07
JBT0155	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 8)	1,64E+05	7,25E-03	4,41E-08
JBT0158	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 9)	4,49E+05	3,27E-02	7,29E-08
JBT0164	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 12)	2,26E+05	1,05E-02	4,65E-08
JBT0170	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 13)	4,09E+05	9,34E-03	2,28E-08
JBT0175	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK-NH2 (SEQ ID NO: 182)	2,70E+05	1,67E-02	6,18E-08
JBT0293	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 256)	2,17E+05	2,12E-02	9,74E-08
JBT0294	Ac-YQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 257)	5,69E+05	3,92E-02	6,90E-08
JBT0297	Ac-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 183)	5,69E+05	3,92E-02	6,90E-08
JBT0302	Ac-FQSKKNVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 258)	1,02E+06	8,47E-02	8,27E-08
JBT0303	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 184)	8,13E+05	2,75E-02	3,38E-08
JBT0305	Ac-FQSKKNVFVQGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 260)	7,45E+05	3,07E-02	4,11E-08
JBT0306	Ac-FQSKKNVFVSGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 185)	6,56E+05	3,61E-02	5,50E-08
JBT0307	Ac-FQSKKNVFVYGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 261)	5,95E+05	3,15E-02	5,30E-08
JBT0310	Ac-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 262)	5,62E+04	1,05E-02	1,87E-07
JBT0337	Ac-FQSKNNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 16)	2,90E+05	5,30E-03	1,83E-08
JBT0342	Ac-FQSKNNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 19)	3,92E+05	6,55E-03	1,67E-08
JBT0343	Ac-FQSKKNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 188)	3,28E+05	1,46E-02	4,46E-08
JBT0375	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 190)	4,00E+05	1,21E-02	3,04E-08
JBT0471	Ac-FQSKGNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 26)	7,03E+05	9,34E-03	1,33E-08
JBT0474	Ac-FQSKGNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 29)	9,95E+05	1,49E-02	1,50E-08
JBT0477	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 32)	3,72E+05	3,02E-03	8,10E-09

FIGURA 19

Clase JBT0047		BiaCore		
Péptido	**Secuencia**	**k_{on} (1/Ms)**	**k_{off} (1/s)**	**K_D (M)**
JBT0500	Ac-FQSK-NmetGly-NVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 46)	2,52E+05	2,06E-03	8,19E-09
JBT0683	Ac-FQSK-Nmg-AVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 55)	1,00E+06	1,07E-03	1,07E-09
JBT0765	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Eew-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 68)	2,31E+05	1,85E-03	8,00E-09
JBT0789	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 71)	1,92E+05	4,06E-04	2,12E-09
JBT1122	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 113)	6,99E+04	9,61E-04	1,38E-08
JBT1141	Ac-FQSKkAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 120)	1,36E+05	3,16E-03	2,33E-08
JBT1144	Ac-FQSKdAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 121)	3,05E+05	1,00E-02	3,28E-08

FIGURA 20

Clase JBT0120		BiaCore		
Péptido	**Secuencia**	**k_{on} (1/Ms)**	**k_{off} (1/s)**	**K_D (M)**
JBT0120	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1047)	1,17E+06	4,78E-02	4,08E-08
JBT0320	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVK-NH2 (SEQ ID NO: 1103)	1,78E+05	4,25E-02	2,38E-07
JBT0324	Ac-KWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1155)	1,54E+04	6,36E-03	4,14E-07
JBT0415	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1003)	1,75E+05	2,24E-02	1,28E-07
JBT0444	Ac-SRYKWF[CAMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1004)	4,18E+05	1,21E-02	2,90E-08
JBT0447	Ac-SRYKWF[CGMRAMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1158)	6,86E+03	5,60E-03	8,16E-07
JBT0455	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]AWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1049)	4,77E+05	3,03E-02	6,35E-08
JBT0643	Ac-SRYKWF[CGMPDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1006)	1,78E+05	3,22E-02	1,81E-07

FIGURA 21

Clase JBT0122		BiaCore		
Péptido	**Secuencia**	**K_{on} (1/Ms)**	**k_{off} (1/s)**	**K_D (M)**
JBT0122	AC-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2002)	1,13E+04	2,23E-02	1,97E-06
JBT0221	Ac-KKSGYASFPLAVQLIVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2003)	6,31E+04	1,19E-02	1,88E-07
JBT0224	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKK-NH2 (SEQ ID NO: 2298)	6,39E+04	1,95E-02	3,05E-07

FIGURA 22

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT0047	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2 (SEQ ID NO: 253)	0,72		68	
JBT0051	Biotina-Ttds-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2 (SEQ ID NO: 962)	0,53		66	
JBT0055	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-Ttds-Lisina(biotina)-NH2 (SEQ ID NO: 963)	0,53		72	
JBT0131	Biotina-Ttds-AFQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 964)	8,20		23	
JBT0132	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 965)	1,15		36	
JBT0133	Biotina-QSKKNVFVFGYFERLRAKLT-NH2 (SEQ ID NO: 966)			15	
JBT0134	Biotina-QSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 967)			5	
JBT0155	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 8)	0,97		54	
JBT0156*	Ac-VVEKLTFVQLSFLNRRRFSQYAGFKGAGKV-NH2 (SEQ ID NO: 742)			0	
JBT0157*	Ac-RVFLYFSGKAGGLVKLVERQAFQTNVSKFR-NH2 (SEQ ID NO: 743)			0	
JBT0158	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 9)	4,26		35	
JBT0159	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLKK-NH2 (SEQ ID NO: 744)			0	
JBT0160	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFKK-NH2 (SEQ ID NO: 745)			0	
JBT0161	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFKK-NH2 (SEQ ID NO: 746)			0	
JBT0162	Ac-KKGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 10)	0,74		54	
JBT0163	Ac-KKQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 11)	1,54		48	
JBT0164	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 12)	1,74		43	
JBT0165	Ac-KKKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 712)			0	
JBT0166	Biotinil-Ttds-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 968)	2,60		50	

FIGURA 22

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT0167*	Biotinil-Ttds-GKNAKFYLFESLRQVKFVFR-NH2 (SEQ ID NO: 969)			0	
JBT0168*	Biotinil-Ttds-YKFSFNKELFKQARLRFVGV-NH2 (SEQ ID NO: 970)			0	
JBT0169	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 254)			16	
JBT0170	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 13)			61	
JBT0171	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK -NH2 (SEQ ID NO: 255)			25	
JBT0172	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 406)			7	
JBT0173	Biotinil-Ttds-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFG-NH2 (SEQ ID NO: 971)			0	
JBT0174	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 14)			47	
JBT0175	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK-NH2 (SEQ ID NO: 182)	2,71		40	
JBT0293	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 256)	3,11	61	26	8
JBT0294	Ac-YQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 257)	4,07		40	
JBT0295	Ac-FSSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 713)			2	
JBT0296	Ac-FQNKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 407)	4,91		19	
JBT0297	Ac-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 183)	0,63		59	
JBT0298	Ac-FQSKQNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 747)	1,83		42	
JBT0299	Ac-FQSKKNVFAFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 408)	15,31		9	
JBT0300	Ac-FQSKKNVFSFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 409)			7	
JBT0301	Ac-FQSKKNVFTFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 410)			9	
JBT0302	Ac-FQSKKNVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 258)	2,10		47	
JBT0303	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 184)	0,88	69	50	26
JBT0304	Ac-FQSKKNVFVLGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 259)	2,95		32	
JBT0305	Ac-FQSKKNVFVQGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 260)	2,28		45	

FIGURA 22

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT0306	Ac-FQSKKNVFVSGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 185)	3,56		37	
JBT0307	Ac-FQSKKNVFVYGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 261)	3,42		34	
JBT0308	Ac-FQSKKNVFVFGYKERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 411)			9	
JBT0309	Ac-FQSKKNVFVFGYYERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 412)	4,50		19	
JBT0310	Ac-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 262)	3,86		26	
JBT0311	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKN-NH2 (SEQ ID NO: 748)			5	
JBT0335	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 749)	6,20		2	
JBT0336	Ac-FQSKNNVFVAGYFDRLRAKL-OH (SEQ ID NO: 263)	6,52		19	
JBT0337	Ac-FQSKNNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 16)	0,71		51	
JBT0338	Ac-FQSKNNVFVQGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 17)	1,12		40	
JBT0339	Ac-FQSKNNVFVSGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 18)	1,22		42	
JBT0340	Ac-FQSKNNVFVYGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 186)	1,87		37	
JBT0341	Ac-FQSKNNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 187)	1,08		38	
JBT0342	Ac-FQSKNNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 19)	0,38		58	
JBT0343	Ac-FQSKKNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 188)	1,08		34	
JBT0374	Ac-FQSKDNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 20)	0,75	66	52	27
JBT0375	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 190)	0,41	73	65	40
JBT0376	Ac-FQSKKNAFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 414)			11	
JBT0377	Ac-FQSKKNQFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 264)			20	
JBT0378	Ac-FQSKKNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 21)	1,59	79	44	
JBT0379	Ac-FQSKKNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 22)	3,13	81	36	
JBT0380	Ac-FQSKKNVFVVGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 191)	2,59	73	34	

FIGURA 22

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT0381	Ac-FQSPKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 265)	3,28	81	34	
JBT0385	Ac-FQSKKNNFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 672)			0	
JBT0386	Ac-FQSKKNPFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 415)			6	
JBT0388	Ac-FQSKKNVHVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 192)	4,34	73	26	
JBT0389	Ac-FQSKKNVVVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 673)			0	
JBT0390	Ac-FQSKKNVFQFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 674)			0	
JBT0391	Ac-FQSKKNVFVGGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 266)	7,02	74	18	
JBT0392	Ac-FQSKKNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 23)	2,48	74	37	
JBT0393	Ac-FQSKKNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 193)	3,02	64	28	
JBT0394	Ac-FQSKKNVFVMGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 24)	6,83	57	12	
JBT0395	Ac-FQSKKNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 25)	2,80	72	32	
JBT0396	Ac-FQSKKNVFVPGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 194)	4,33	77	30	
JBT0397	Ac-FQSKKNVFVRGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 195)	5,09	72	23	
JBT0398	Ac-FQSKKNVFVFGYFEELRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 196)			4	
JBT0399	Ac-FQSKKNVFVFGYFELLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 750)			0	
JBT0400	Ac-FQSKKNVFVFGYFLRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 267)			1	
JBT0401	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAVL-NH2 (SEQ ID NO: 416)			0	
JBT0402	Biotina-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 973)	0,32	45	48	
JBT0403	Biotina-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 972)	0,49	64	59	
JBT0404	Biotina-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 974)	1,89	43	24	
JBT0405	BiotinaFQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 975)	0,86	81	59	
JBT0406	Ac-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 268)			28	

FIGURA 22

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT0471	Ac-FQSKGNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 26)	0,41	77	64	45
JBT0472	Ac-FQSKGNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 27)	0,37	60	49	34
JBT0473	Ac-FQSKGNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 28)	0,25	47	45	31
JBT0474	Ac-FQSKGNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 29)	0,29	75	68	50
JBT0475	Ac-FQSKGNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 30)	0,25	60	50	37
JBT0476	Ac-FQSKGNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 31)	0,22	54	49	38
JBT0477	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 32)	0,23	72	68	51
JBT0478	Ac-FQSKDNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 33)	0,76	51	39	21
JBT0479	Ac-FQSKDNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 34)	1,10	58	40	21
JBT0480	Ac-FQSKDNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 35)	1,11	65	42	24
JBT0481	Ac-FQSKDNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 36)	0,77	53	41	23
JBT0482	Ac-FQSKDNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 37)	0,53	86	69	43
JBT0483	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 38)	0,53	84	68	41
JBT0484	Ac-FQSKDNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 976)	0,79	73	56	29
JBT0485	Ac-FQSKNNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 39)	0,75	86	63	38
JBT0486	Ac-FQSKNNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 40)			44	26
JBT0487	Ac-FQSKNNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 41)			58	36
JBT0488	Ac-FQSKNNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 42)	0,56	78	64	40
JBT0489	Ac-FQSKNNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 43)	0,42	78	68	48
JBT0490	Ac-FQSKQNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 44)			53	25
JBT0491	Ac-FQSKQNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 197)			53	29
JBT0492	Ac-FQSKQNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 198)			45	24

FIGURA 22

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT0493	Ac-FQSKQNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 199)			45	21
JBT0494	Ac-FQSKQNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 45)			60	36
JBT0495	Ac-FQSKQNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 200)			59	36
JBT0497	Ac-NmetPhe-QSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 201)	0,47		40	24
JBT0498	Ac-FQ-NmetSer-KGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 675			3	1
JBT0499	Ac-FQS-NmetLys-GNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 202)	0,83	75	56	30
JBT0500	Ac-FQSK-NmetGly-NVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 46)	0,13	71	70	60
JBT0501	Ac-FQSKGN-NmetV-FVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 417)			16	6
JBT0502	Ac-FQSKGNV-NmetPhe-VFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 751)			0	0
JBT0503	Ac-FQSKGNVF-NmetV-FGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 676)			0	0
JBT0504	Ac-FQSKGNVFV-NmetPhe-GYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 418)			7	2
JBT0505	Ac-FQSKGNVFVF-NmetGly-YFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 269)			21	7
JBT0506	Ac-FQSKGNVFVFG-NmetTyr-FERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 714)			0	0
JBT0507	Ac-FQSKGNVFVFGY-NmetPhe-ERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 677)			0	0
JBT0508	Ac-FQSKGNVFVFGYF-NmetGlu-RLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 678)			0	0
JBT0509	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Nmr-LRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 752)			0	0
JBT0510	Ac-FQSKGNVFVFGYFER-NmetLeu-RAKL-NH2 (SEQ ID NO: 753)			0	0
JBT0511	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Nmr-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 754)			0	0
JBT0512	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLR-NmetAla-KL-NH2 (SEQ ID NO: 679)			0	0
JBT0513	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRA-NmetLys-L-NH2 (SEQ ID NO: 755)			0	0
JBT0514	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAK-NmetLeu-NH2 (SEQ ID NO: 419)			1	0
JBT0515	Ac-bHomoPhe-QSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 420)			22	11

FIGURA 22

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT0516	Ac-F-bHomoGln-SKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 680)			7	4
JBT0517	Ac-FQ-bHomoSer-KGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 421)			7	2
JBT0518	Ac-FQS-bHomoLys-GNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 422)			9	2
JBT0519	Ac-FQSK-bAla-NVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 270)			20	15
JBT0520	Ac-FQSKG-bGln-VFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 271)			24	9
JBT0521	Ac-FQSKGN-bLeu-FVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 756)			3	3
JBT0522	Ac-FQSKGNV-bHomoPhe-VFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 681)			5	3
JBT0523	Ac-FQSKGNVF-bLeu-FGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 757)			1	2
JBT0524	Ac-FQSKGNVFV-bHomoPhe-GYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 682)			0	4
JBT0525	Ac-FQSKGNVFVF-bAla-YFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 758)			0	3
JBT0526	Ac-FQSKGNVFVFG-bHomoTyr-FERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 759)			0	0
JBT0527	Ac-FQSKGNVFVFGY-bHomoPhe-ERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 683)			9	2
JBT0528	Ac-FQSKGNVFVFGYF-bE-RLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 272)			25	20
JBT0529	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-bHomoArg-LRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 760)			0	1
JBT0530	Ac-FQSKGNVFVFGYFER-Btl-RAKL-NH2 (SEQ ID NO: 684)			3	0
JBT0532	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLR-bAla-KL-NH2 (SEQ ID NO: 423)			14	7
JBT0533	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRA-bHomoK-L-NH2 (SEQ ID NO: 424)			17	4
JBT0534	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAK-Btl-NH2 (SEQ ID NO: 204)	0,47	48	39	28
JBT0535	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Cit-LRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 685)			13	5
JBT0536	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Cit-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 273)			52	32
JBT0537	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Nle-LRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 761)			0	0
JBT0538	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 425)			16	20

FIGURA 22

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT0564	Ac-FQSKKNVFVFGYFKRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 205)	4,12	54	19	6
JBT0578	Ac-FQSKKNVFVFGYFFRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 441)			1	0
JBT0613	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-OH (SEQ ID NO: 283)			21	8
JBT0614	NH2-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-OH (SEQ ID NO: 720)			3	0
JBT0615	NH2-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 284)			14	5
JBT0616	NH2-GSFQSKKNVFVDGYFERLRAKL-OH (SEQ ID NO: 285)	0,85	30	25	
JBT0636	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 47)	0,10	90	86	76
JBT0651	Ac-FQSKGNVHVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 48)	0,59	50	40	26
JBT0652	Ac-FQSKGNVIIVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 49)	0,34	52	48	34
JBT0653	Ac-FQSPGNVHVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 50)	0,44	57	47	33
JBT0654	Ac-FQSPGNVHVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 51)	0,37	60	50	36
JBT0655	Ac-FQSKGNIFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 52)	1,32	65	41	22
JBT0656	Ac-FQSKGNLFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 286)			21	10
JBT0657	Ac-FQSKGNVFIFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 287)			24	10
JBT0658	Ac-FQSKGNVFLFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 694)			6	3
JBT0663	Ac-FQSKaNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 53)	0,29	86	81	60
JBT0668	Ac-FQSKaNVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 54)	0,52	84	70	43
JBT0681	Ac-FQSK-Nmg-AVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 206)			52	52
JBT0683	Ac-FQSK-Nmg-AVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 55)	0,13	91	86	74
JBT0696	Ac-FQSKKAVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 288)	0,71	56	48	26
JBT0697	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Dap-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 56)	0,50	89	73	52
JBT0699	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Orn-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 57)	0,41	89	76	57

FIGURA 22

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT0700	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Nva-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 58)	0,19	83	77	64
JBT0704	Ac-FQSKKNVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 289)			19	8
JBT0708	Ac-FQSKaNVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 59)	0,25	89	77	59
JBT0714	Ac-FQSKaAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 60)	0,18	81	75	59
JBT0717	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 61)	0,06	91	87	84
JBT0720	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 62)	0,22	85	77	62
JBT0732	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Hci-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 63)	0,18	83	75	62
JBT0733	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Har-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 64)	0,18	81	75	62
JBT0739	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Opa-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 65)	0,28	82	74	51
JBT0740	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 66)	0,09	87	84	78
JBT0754	Ac-FQSK-Nmg-AVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 67)	0,24	80	74	57
JBT0757	Ac-FQsKKNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 699)			3	1
JBT0759	Ac-FQSKkNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 207)	0,65	60	53	29
JBT0765	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Eew-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 68)	0,16	95	87	73
JBT0775	Ac-FQSKGNVFVTGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 69)	0,77	77	57	34
JBT0778	Ac-FQSKGNVFVKGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 209)	1,48	77	46	23
JBT0779	Ac-FQSKGNVFVEGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 210)	0,77	82	59	37
JBT0780	Ac-FQSK-Nmg-NVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 70)			45	54
JBT0781	Ac-FQSKGNVFVDGYFKRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 211)	1,25	81	48	25
JBT0789	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 71)	0,06	86	84	77
JBT0806	Ac-FQSK-Nmg-NVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 74)	0,13	79	75	65
JBT0837	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 213)	0,20	76	70	54

FIGURA 22

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT0844	Ac-FQSKaNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 300)	0,32	84	72	51
JBT0850	Ac-FQSKaAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 302)	0,19	75	70	55
JBT0854	Ac-FQSKaAVFVAGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 490)	0,29	49	47	36
JBT0870	Ac-FQSKaAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 214)	0,31	84	80	57
JBT0886	Ac-FQSKaNVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 215)	0,36	83	71	48
JBT0894	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLHAKL-NH2 (SEQ ID NO: 76)	0,39	95	80	56
JBT0919	Ac-FQSKaNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 79)	0,36	86	74	51
JBT0931	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Eag-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 879)	0.42	91	75	52
JBT0946	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Dab-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 85)	0,27	85	74	56
JBT0950	Ac-FQSKaNVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 217)			47	31
JBT0973	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Cha-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 92)	0,16	70	65	58
JBT1006	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Hle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 96)	0,17	77	71	61
JBT1035	Ac-FQSK-Nmg-AVFVAGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 218)				53
JBT1037	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 104)	0,22	74	68	55
JBT1043	Ac-FQSKaNVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 106)	0,30	80	70	51
JBT1082	Ac-FQSKaAVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 565)	0,20	47	45	38
JBT1084	Ac-FQSK-Nmg-AVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 109)	0,21	66	62	51
JBT1106	Ac-FQSKGNVFVDGYFWRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 220)	0,28	94	79	65
JBT1122	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 113)			67	65
JBT1131	Biotin-Ttds-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 977)	0,20	94	86	69
JBT1133	Ac-FQSKkAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 115)	0,22	80	72	57
JBT1134	Ac-FQSKGAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 116)	0,24	72	66	54

FIGURA 22

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT1135	Ac-FQSKDAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 221)	0,39	68	61	38
JBT1136	Ac-FQSKdAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 117)	0,17	77	72	58
JBT1137	Ac-FQSKkAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 118)	0,32	71	58	40
JBT1138	Ac-FQSKGAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 222)	0,25	50	47	38
JBT1139	Ac-FQSKDAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 223)			48	26
JBT1140	Ac-FQSKdAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 119)	0,21	62	58	47
JBT1141	Ac-FQSKkAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 120)	0,37	62	54	38
JBT1142	Ac-FQSKGAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 224)	0,39	49	47	32
JBT1143	Ac-FQSKDAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 225)	0,84	54	40	19
JBT1144	Ac-FQSKdAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 121)	0,32	63	57	38
JBT1145	Ac-FQSKkAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 122)	0,39	66	60	38
JBT1146	Ac-FQSKGAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 226)			41	28
JBT1147	Ac-FQSKDAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 227)			48	24
JBT1148	Ac-FQSKdAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 123)	0,33	68	61	44
JBT1149	Ac-FQSKGNVFvFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 936)			0	0
JBT1151	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKD-NH2 (SEQ ID NO: 937)			0	0
JBT1152	Ac-FQSKKNVFFFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 735)			0	0
JBT1153	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLGAKL-NH2 (SEQ ID NO: 705)	5,25	51	12	0
JBT1155	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 125)	0,21	87	77	61
JBT1156	Ac-FQSKaNVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 126)			67	44
JBT1157	Ac-FQSKaNVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 127)	0,27	77	69	51
JBT1158	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-N-methyl (SEQ ID NO: 228)			73	45

FIGURA 22

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT1159	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-N-ethyl (SEQ ID NO: 128)			71	41
JBT1160	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-N-propyl (SEQ ID NO: 978)			76	54
JBT1161	Ac-FQSK-Aib-NVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 338)			71	46
JBT1162	Ac-FQSKpNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 129)	0,03	94	92	90
JBT1396	Ac-FQSK-Nmg-NVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 161)	0,05	95	93	87
JBT1584	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 164)	0,02	93	93	92
JBT1585	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 165)	0,04	90	90	89
JBT1587	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC-NH2 (SEQ ID NO: 167)	0,05	90	88	83
JBT1590	Ac-FQSKGNVFV[CGYFERL-Aib-AKLC]-NH2 (SEQ ID NO: 401)			53	21
JBT1591	Ac-FQSKGNVFVDGYF[CRL-Aib-AKLC]-NH2 (SEQ ID NO: 168)	0,67	81	72	41
JBT1592	Ac-[CFQSKGNVFVDGYFERLC]AKL-NH2 (SEQ ID NO: 402)	1,55	86	54	24
JBT1593	Ac-FQSK[CNVFVDGYFERLC]AKL-NH2 (SEQ ID NO: 670)			43	18
JBT1594	Ac-FQSKGNVFV[CGYFERLC]AKL-NH2 (SEQ ID NO: 671)			9	5
JBT1595	Ac-[CFQSKGNVFVC]GYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 403)			32	14
JBT1596	Ac-[CFQSKGC]VFVEGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 404)			52	24
JBT1597	Ac-DGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 960)			0	0
JBT1598	Ac-FQSKKNV-NH2 (SEQ ID NO: 961)			0	0
JBT1843	Ac-FQSKGNIFVDGYFERLHAKL-NH2 (SEQ ID NO: 169)	0,81	94	70	42
JBT1844	Ac-FQSKNNVFVDGYFKRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 170)	0,73	91	70	42
JBT1845	Ac-FQSYKHVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 249)	1,24	94	61	33
JBT1846	Ac-FQSKGIVFVDGYFKRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 250)	0,87	91	65	38
JBT1847	Ac-YQTKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 171)	0,12	87	82	73

FIGURA 22

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT1852	PEG(1kD)-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 174)	0,11	93	88	76
JBT1853	PEG(40kD)-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 175)	0,17	99	91	75
JBT1854	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG1kD)-NH2 (SEQ ID NO: 176)	0,07	93	90	83
JBT1855	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG40kD)-NH2 (SEQ ID NO: 252)	0,10	97	91	79

FIGURA 23

Clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT0120	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1047)	1,21	75	47	26
JBT0124	Biotina-Ttds-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1290)	1,59		41	
JBT0247	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1213)	0,79		42	
JBT0248	Ac-KKSGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 1001)	0,82		53	
JBT0249	Ac-KKSGASRYKWFCGMRDMKGTMSKK-NH2 (SEQ ID NO: 1214)			0	
JBT0250	Ac-KKSRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWKK-NH2 (SEQ ID NO: 1201)			11	
JBT0251	Ac-KKKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFKK-NH2 (SEQ ID NO: 1202)			17	
JBT0252	Ac-KK[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDKK-NH2 (SEQ ID NO: 1215)			13	
JBT0253	Ac-KKMRDMKGTMSCVWVKFRYDTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 1216)			0	
JBT0319	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRY-NH2 (SEQ ID NO: 1002)	0,30		72	
JBT0320	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVK-NH2 (SEQ ID NO: 1103)			9	
JBT0321	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]V-NH2 (SEQ ID NO: 1217)			0	
JBT0322	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTM-NH2 (SEQ ID NO: 1218)			0	
JBT0322	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTM-NH2 (SEQ ID NO: 1218)			0	
JBT0323	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1076)	0,72		42	
JBT0324	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1155)			0	
JBT0325	Ac-[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1219)			0	
JBT0326	Ac-RDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1220)			0	
JBT0327	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMS-NH2 (SEQ ID NO: 1222)			0	

FIGURA 23

Clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT0328	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VW-NH2 (SEQ ID NO: 1223)			0	
JBT0329	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1156)			2	
JBT0330	Ac-[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYD-NH2 (SEQ ID NO: 1224)			0	
JBT0331	Ac-MRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1225)			0	
JBT0332	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSCVW-NH2 (SEQ ID NO: 1206)			1	
JBT0333	Ac-KWFCGMRDMKGTMSCVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1207)			4	
JBT0334	Ac-CGMRDMKGTMSCVWVKFRYD-NH2 (SEQ ID NO: 1227)			0	
JBT0409	Ac-SGASRYKWFSGMRDMKGTMSSVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1204)			0	
JBT0410	Ac-SGASRYKWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1208)			0	
JBT0411	Ac-SGASRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1104)			11	
JBT0412	Ac-KWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1209)			7	
JBT0413	Ac-KWFSGMRDMKGTMSSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1228)			0	
JBT0414	Ac-KWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1205)			4	
JBT0415	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1003)	0,52	73	59	39
JBT0416	Ac-SRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1077)			52	
JBT0417	Ac-SRYKWFSGMRDMKGTMSSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1229)			0	
JBT0418	Ac-SRYKWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1210)			4	
JBT0419	Ac-SGGRKIIKIIFLRSNGKPSRALSSMIIFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 1293)			6	
JBT0435	Ac-RKRDVSGKM[CWSGIGSKWIRC]ADMMTYYSVT-NH2 (SEQ ID NO: 1211)			0	
JBT0436	Ac-RWSGKSTYS[CDAMVRRMGMKC]ISIGWTDVYK-NH2 (SEQ ID NO: 1212)			0	
JBT0437	Ac-ARYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1048)			71	

FIGURA 23

Clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT0438	Ac-SAYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1078)			54	
JBT0439	Ac-SRAKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1105)			35	
JBT0440	Ac-SRYAWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1106)			37	
JBT0441	Ac-SRYKAF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1230)			0	
JBT0442	Ac-SRYKWA[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1231)			8	
JBT0443	Ac-SRYKWFAGMRDMKGTMSCVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1157)			0	
JBT0444	Ac-SRYKWF[CAMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1004)	0,24	90	80	62
JBT0445	Ac-SRYKWF[CGARDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1107)			18	
JBT0446	Ac-SRYKWF[CGMADMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1079)			50	
JBT0447	Ac-SRYKWF[CGMRAMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1158)			11	
JBT0448	Ac-SRYKWF[CGMRDAKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1108)			44	
JBT0449	Ac-SRYKWF[CGMRDMAGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1080)	1,26	82	46	30
JBT0450	Ac-SRYKWF[CGMRDMKATMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1159)			33	
JBT0451	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGAMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1081)			54	
JBT0452	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTASC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1109)			39	
JBT0453	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMAC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1110)	1,18	62	38	23
JBT0454	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSAVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1160)			0	
JBT0455	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]AWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1049)	1,02	65	40	26
JBT0456	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSCVAVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1232)			3	
JBT0457	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWAKF-NH2 (SEQ ID NO: 1161)			16	
JBT0458	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVAF-NH2 (SEQ ID NO: 1082)	1,34	66	39	24
JBT0459	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKA-NH2 (SEQ ID NO: 1083)			47	
JBT0460	Ac-RYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1050)			57	

FIGURA 23

Clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT0461	Ac-YKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1111)			32	
JBT0462	Ac-SRYKWFGM[CRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1233)			0	
JBT0463	Ac-SRYKWFGMRD[CMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1234)			0	
JBT0464	Ac-SRYKWFGMRDMK[CGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1235)			0	
JBT0465	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTC]MSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1236)			0	
JBT0466	Ac-SRYKWF[CGMRDMKC]GTMSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1237)			0	
JBT0467	Ac-SRYKWF[CGMRDC]MKGTMSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1238)			0	
JBT0468	Ac-SRYKWFG[CMRDMKGTMC]SVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1239)			2	
JBT0469	Ac-SRYKWFGM[CRDMKGTC]MSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1240)			5	
JBT0470	Ac-SRYKWFGMR[CDMKGC]TMSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1162)			0	
JBT0617	Ac-SRYKWF[homoC-GMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1112)	1,91	35	18	8
JBT0618	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMS-homoC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1163)	3,44	18	5	1
JBT0619	Ac-SRYKWF[homoC-GMRDMKGTMS-homoC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1241)			0	0
JBT0620	Ac-SRYKWF[Dap-GMRDMKGTMS-D]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1242)			0	0
JBT0623	Ac-SRYKWF[KGMRDMKGTMSD]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1243)			3	2
JBT0625	Ac-SRYKWF[CMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1244)			0	0
JBT0626	Ac-SRYKWF[CGMRDKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1164)			3	0
JBT0627	Ac-SRYKWF[CGMRDMGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1165)			2	0
JBT0628	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1166)			0	0
JBT0629	Ac-SRYKWF[cGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1167)			0	0
JBT0631	Ac-SRYKWF[CGmRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1113)	1,89	62	33	15
JBT0632	Ac-SRYKWF[CGMrDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1245)			0	0
JBT0633	Ac-SRYKWF[CGMRdMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1168)			0	0

FIGURA 23

Clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT0634	Ac-SRYKWF[CGMRDmKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1051)	0,69	63	47	26
JBT0635	Ac-SRYKWF[CGMRDMkGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1114)	5,14	48	13	2
JBT0637	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGtMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1169)			0	0
JBT0638	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTmSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1246)			0	0
JBT0639	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMsC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1170)			2	0
JBT0640	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSc]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1171)			3	0
JBT0641	Ac-SRYKWF[CPMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1247)			4	2
JBT0642	Ac-SRYKWF[CGPRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1248)			2	1
JBT0643	Ac-SRYKWF[CGMPDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1006)			45	26
JBT0644	Ac-SRYKWF[CGMRPMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1172)	4,55	35	12	3
JBT0645	Ac-SRYKWF[CGMRDPKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1084)	3,79	62	27	12
JBT0646	Ac-SRYKWF[CGMRDMPGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1173)			4	1
JBT0647	Ac-SRYKWF[CGMRDMKPTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1249)			4	2
JBT0648	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGPMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1174)			4	0
JBT0649	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTPSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1175)			5	2
JBT0650	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMPC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1250)			0	0
JBT0659	Biotinil -Ttds-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1291)			63	38
JBT0787	Ac-SRYKWF[CG-SeMet-RD-SeMet-KGT-SeMet-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1292)			68	56
JBT1416	Ac-DRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1007)	0,58	93	68	46
JBT1417	Ac-SDYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1116)			34	13
JBT1418	Ac-SRDKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1176)			15	5
JBT1419	Ac-SRYDWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO:1117)			31	10

FIGURA 23

Clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT1420	Ac-SRYKDF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1251)			0	0
JBT1421	Ac-SRYKWD[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1252)			2	2
JBT1422	Ac-SRYKWF[CDMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1253)			0	0
JBT1423	Ac-SRYKWF[CGDRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1177)			1	0
JBT1424	Ac-SRYKWF[CGMDDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1254)			4	1
JBT1425	Ac-SRYKWF[CGMRDDKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1085)			53	28
JBT1426	Ac-SRYKWF[CGMRDMDGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1008)	0,19	96	81	66
JBT1427	Ac-SRYKWF[CGMRDMKDTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1052)			57	31
JBT1428	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGDMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1118)			28	6
JBT1429	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTDSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1086)			49	21
JBT1430	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMDC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1119)			37	15
JBT1431	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]DWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1255)			0	0
JBT1432	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VDVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1256)			0	0
JBT1433	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWDKF-NH2 (SEQ ID NO: 1257)			0	0
JBT1434	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVDF-NH2 (SEQ ID NO: 1120)			28	9
JBT1435	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKD-NH2 (SEQ ID NO: 1009)			61	34
JBT1436	Ac-FRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1053)	0,68	95	71	45
JBT1437	Ac-SFYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1010)	0,27	95	80	64
JBT1438	Ac-SRFKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1011)	0,69	88	64	43
JBT1439	Ac-SRYFWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1121)			35	14
JBT1440	Ac-SRYKFF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1258)			3	2
JBT1441	Ac-SRYKWF[CFMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1259)			7	4
JBT1442	Ac-SRYKWF[CGFRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1778)			10	3

FIGURA 23

Clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT1443	Ac-SRYKWF[CGMFDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1779)			22	7
JBT1444	Ac-SRYKWF[CGMRFMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1260)			7	5
JBT1445	Ac-SRYKWF[CGMRDFKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1012)	0,77	89	64	41
JBT1446	Ac-SRYKWF[CGMRDMFGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1054)	0,68	93	69	45
JBT1447	Ac-SRYKWF[CGMRDMKFTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1227)			46	21
JBT1448	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGFMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1123)	0,99	86	60	34
JBT1449	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTFSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1013)	0,40	89	74	53
JBT1450	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMFC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1124)			44	17
JBT1451	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]FWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1087)			34	11
JBT1452	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VFVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1125)			27	5
JBT1453	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWFKF-NH2 (SEQ ID NO: 1261)			6	1
JBT1454	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVFF-NH2 (SEQ ID NO: 1262)			47	22
JBT1455	Ac-GRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1014)	0,79	87	62	40
JBT1456	Ac-SGYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1126)			41	15
JBT1457	Ac-SRGKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1180)			15	4
JBT1458	Ac-SRYGWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1127)			32	10
JBT1459	Ac-SRYKGF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1263)			0	0
JBT1460	Ac-SRYKWG[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1264)			0	0
JBT1461	Ac-SRYKWF[CGGRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1181)			8	0
JBT1462	Ac-SRYKWF[CGMGDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1128)			33	15
JBT1463	Ac-SRYKWF[CGMRGMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1129)			23	10
JBT1464	Ac-SRYKWF[CGMRDGKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1088)			50	25
JBT1465	Ac-SRYKWF[CGMRDMGGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1015)	0,84	92	60	41

FIGURA 23

Clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT1466	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGGMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1055)			53	26
JBT1467	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTGSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1130)			27	11
JBT1468	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMGC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1131)			25	9
JBT1469	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]GWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1182)			4	0
JBT1470	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VGVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1265)			0	0
JBT1471	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWGKF-NH2 (SEQ ID NO: 1266)			4	0
JBT1472	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVGF-NH2 (SEQ ID NO: 1089)			48	21
JBT1473	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKG-NH2 (SEQ ID NO: 1090)			40	16
JBT1474	Ac-KRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1016)	0,37	90	75	55
JBT1475	Ac-SKYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1056)			63	37
JBT1476	Ac-SRKKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1132)			31	11
JBT1477	Ac-SRYKKF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1267)			0	0
JBT1478	Ac-SRYKWK[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1091)			45	18
JBT1479	Ac-SRYKWF[CKMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1183)			14	2
JBT1480	Ac-SRYKWF[CGKRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1133)			27	9
JBT1481	Ac-SRYKWF[CGMKDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1017)	0,37	88	71	54
JBT1482	Ac-SRYKWF[CGMRKMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1184)			9	1
JBT1483	Ac-SRYKWF[CGMRDKKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1057)	0,99	83	60	32
JBT1484	Ac-SRYKWF[CGMRDMKKTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1134)			30	10
JBT1485	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGKMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1058)			56	32
JBT1486	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTKSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1059)			58	34
JBT1487	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMKC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1135)			30	9
JBT1488	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]KWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1268)			3	0

FIGURA 23

Clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT1489	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VKVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1269)			0	0
JBT1490	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWKKF-NH2 (SEQ ID NO: 1270)			0	1
JBT1491	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKK-NH2 (SEQ ID NO: 1136)			26	6
JBT1492	Ac-LRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1018)	0,47	91	72	52
JBT1493	Ac-SLYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1060)	0,48	96	74	54
JBT1494	Ac-SRLKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1137)			22	6
JBT1495	Ac-SRYLWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1138)			30	10
JBT1496	Ac-SRYKLF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1271)			0	0
JBT1497	Ac-SRYKWL[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1061)			58	33
JBT1498	Ac-SRYKWF[CLMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1272)			3	1
JBT1499	Ac-SRYKWF[CGLRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1139)			21	7
JBT1500	Ac-SRYKWF[CGMLDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1062)			60	34
JBT1501	Ac-SRYKWF[CGMRLMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1185)			14	3
JBT1502	Ac-SRYKWF[CGMRDLKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1019)	0,33	93	76	59
JBT1503	Ac-SRYKWF[CGMRDMLGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1063)	0,53	83	66	44
JBT1504	Ac-SRYKWF[CGMRDMKLTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1140)			37	13
JBT1505	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGLMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1092)			66	42
JBT1506	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTLSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1064)	0,89	91	63	39
JBT1507	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMLC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 10141)			35	11
JBT1508	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]LWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1093)			52	27
JBT1509	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VLVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1273)			3	0
JBT1510	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWLKF-NH2 (SEQ ID NO: 1094)			51	27
JBT1511	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVLF-NH2 (SEQ ID NO: 1142)			52	27

FIGURA 23

Clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT1512	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKL-NH2 (SEQ ID NO: 1020)	0,37	91	72	55
JBT1513	Ac-SSYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1065)			63	40
JBT1514	Ac-SRSKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1066)			51	27
JBT1515	Ac-SRYSWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1143)			32	11
JBT1516	Ac-SRYKSF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1274)			0	0
JBT1517	Ac-SRYKWS[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1275)			1	0
JBT1518	Ac-SRYKWF[CSMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1021)			62	39
JBT1519	Ac-SRYKWF[CGSRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1186)			11	3
JBT1520	Ac-SRYKWF[CGMSDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1095)			45	20
JBT1521	Ac-SRYKWF[CGMRSMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1096)			44	21
JBT1522	Ac-SRYKWF[CGMRDSKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1067)			56	32
JBT1523	Ac-SRYKWF[CGMRDMSGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1022)	0,50	91	70	51
JBT1524	Ac-SRYKWF[CGMRDMKSTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1144)			39	16
JBT1525	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGSMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1068)			68	46
JBT1526	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTSSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1069)			53	32
JBT1527	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]SWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1097)			43	20
JBT1528	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VSVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1276)			2	0
JBT1529	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWSKF-NH2 (SEQ ID NO: 1277)			1	0
JBT1530	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVSF-NH2 (SEQ ID NO: 1070)			54	31
JBT1531	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKS-NH2 (SEQ ID NO: 1071)			50	28
JBT1532	Ac-PRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1072)			62	38
JBT1533	Ac-SPYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1145)			31	10
JBT1534	Ac-SRPKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1187)			2	0

FIGURA 23

Clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT1535	Ac-SRYPWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1278)			0	1
JBT1536	Ac-SRYKPF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1279)			0	0
JBT1537	Ac-SRYKWP[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1280)			0	0
JBT1538	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]PWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1281)			2	2
JBT1539	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VPVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1282)			0	0
JBT1540	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWPKF-NH2 (SEQ ID NO: 1283)			0	0
JBT1541	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVPF-NH2 (SEQ ID NO: 1023)	0,47	89	69	49
JBT1542	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKP-NH2 (SEQ ID NO: 1188)			15	3
JBT1543	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-OH (SEQ ID NO: 1098)			44	20
JBT1544	H-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1024)	0,64	88	67	44
JBT1545	H-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-OH (SEQ ID NO: 1099)			40	20
JBT1546	Ac-SRYKWF[CEMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1284)			3	2
JBT1547	Ac-SRYKWF[CHMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1285)			2	0
JBT1548	Ac-SRYKWF[CIMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1286)			6	3
JBT1549	Ac-SRYKWF[CMMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1189)			9	3
JBT1550	Ac-SRYKWF[CNMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1190)			20	10
JBT1551	Ac-SRYKWF[CQMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1146)			31	13
JBT1552	Ac-SRYKWF[CRMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1147)			32	12
JBT1553	Ac-SRYKWF[CTMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1148)			36	15
JBT1554	Ac-SRYKWF[CVMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1287)			6	2
JBT1555	Ac-SRYKWF[CWMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1191)			8	2
JBT1556	Ac-SRYKWF[CYMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1288)			5	0
JBT1557	H-RYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 173)			53	27

FIGURA 23

Clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT1558	II-YKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1149)			17	3
JBT1559	Ac-SRYKWF[CGaRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1150)			29	10
JBT1560	Ac-SRYKWF[CGdRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1289)			1	1
JBT1561	Ac-SRYKWF[CGfRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1192)			9	1
JBT1562	Ac-SRYKWF[CGkRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1193)			5	1
JBT1563	Ac-SRYKWF[CGlRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1194)			14	6
JBT1564	Ac-SRYKWF[CGpRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1100)			65	40
JBT1565	Ac-SRYKWF[CGsRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1195)			13	3
JBT1566	Ac-SRYKWF[CGMRDaKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1151)			33	13
JBT1567	Ac-SRYKWF[CGMRDdKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1101)			45	21
JBT1568	Ac-SRYKWF[CGMRDfKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1074)			63	38
JBT1569	Ac-SRYKWF[CGMRDkKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1102)			50	23
JBT1570	Ac-SRYKWF[CGMRDlKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1025)	0,74	88	62	43
JBT1571	Ac-SRYKWF[CGMRDpKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1196)			15	5
JBT1572	Ac-SRYKWF[CGMRDsKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1152)			28	9
JBT1573	Ac-SRYKWF[CGMRDMaGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1197)			20	4
JBT1574	Ac-SRYKWF[CGMRDMdGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1153)			39	15
JBT1575	Ac-SRYKWF[CGMRDMfGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1198)			18	3
JBT1576	Ac-SRYKWF[CGMRDMlGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1199)			19	6
JBT1577	Ac-SRYKWF[CGMRDMpGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1200)			14	2
JBT1578	Ac-SRYKWF[CGMRDMsGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1154)			30	10

FIGURA 24

Clase JBT0122		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT0122	AC-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2002)	7,92		23	
JBT0126	Biotina-Ttds-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2498)	14,10		17	
JBT0221	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2003)			29	
JBT0222*	Ac-MKSRSLGLAYFAKIISSLEVLQTRKVAAPYY-NH2 (SEQ ID NO: 2127)			0	
JBT0223*	Ac-KMQLRVYASTAIISRYLLGSSLFPKYAEVKA-NH2 (SEQ ID NO: 2297)			0	
JBT0224	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKK-NH2 (SEQ ID NO: 2298)			26	
JBT0225	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARKK-NH2 (SEQ ID NO: 2128)			12	
JBT0226	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-NH2 (SEQ ID NO: 2299)			6	
JBT0227	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKKK-NH2 (SEQ ID NO: 2300)			0	
JBT0228	Ac-KKASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2016)			21	
JBT0229	Ac-KKPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2129)			0	
JBT0230	Ac-KKVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2301)			0	
JBT0231	Ac-KKHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2302)			0	
JBT0232	Ac-KKGYASFPLAVQLHVSKRSKEMKK-NH2 (SEQ ID NO: 2303)			6	
JBT0233	Ac-KKYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-NH2 (SEQ ID NO: 2304)			8	
JBT0234	Ac-KKVQLHVSKRSKEMALARLYYKKK-NH2 (SEQ ID NO: 2305)			0	
JBT0235	Ac-KKQLHVSKRSKEMALARLYYKTKK-NH2 (SEQ ID NO: 2306)			0	
JBT0236	Ac-KKLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2307)			0	
JBT0237	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEKK-NH2 (SEQ ID NO: 2308)			0	

FIGURA 24

Clase JBT0122		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT0359	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2309)			0	
JBT0360	Ac-SFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2310)			1	
JBT0361	Ac-FPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2311)			0	
JBT0362	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEM-NH2 (SEQ ID NO: 2312)			0	
JBT0363	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKE-NH2 (SEQ ID NO: 2313)			0	
JBT0364	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMAL-NH2 (SEQ ID NO: 2314)			2	
JBT0365	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALA-NH2 (SEQ ID NO: 2315)			0	
JBT0366	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALAR-NH2 (SEQ ID NO: 2316)			0	
JBT0367	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARL-NH2 (SEQ ID NO: 2317)			2	
JBT0368	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLY-NH2 (SEQ ID NO: 2130)			0	
JBT0369	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYY-NH2 (SEQ ID NO: 2017)			2	
JBT0370	Ac-YASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2318)			2	
JBT0371	Ac-GYASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2319)			8	
JBT0660	Ac-AGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2004)			5	2
JBT0661	Ac-SAYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2005)			13	5
JBT0662	Ac-SGAASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2131)			4	0
JBT0664	Ac-SGYAAFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2006)			7	2
JBT0665	Ac-SGYASAPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2132)			2	0
JBT0666	Ac-SGYASFALAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2001)			12	6
JBT0667	Ac-SGYASFPAAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2018)			2	0
JBT0669	Ac-SGYASFPLAAQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2133)			0	0
JBT0670	Ac-SGYASFPLAVALHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2007)			6	0
JBT0671	Ac-SGYASFPLAVQAHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2019)			4	1

ES 2 621 809 T3

FIGURA 24

Clase JBT0122		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT0672	Ac-SGYASFPLAVQLAVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2134)			2	0
JBT0673	Ac-SGYASFPLAVQLHASKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2135)			0	0
JBT0674	Ac-SGYASFPLAVQLHVAKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2008)			10	3
JBT0675	Ac-SGYASFPLAVQLHVSARSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2136)			0	0
JBT0676	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKASKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2137)			0	0
JBT0677	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRAKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2009)			4	0
JBT0678	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSAEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2010)			6	2
JBT0679	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKAMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2020)			2	0
JBT0680	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEAALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2138)			0	0
JBT0682	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMAAARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2139)			2	0
JBT0684	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALAALYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2011)			5	1
JBT0685	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARAYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2021)			4	0
JBT0686	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLAYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2140)			3	0
JBT0687	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYAKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2141)			3	0
JBT0688	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYATS-NH2 (SEQ ID NO: 2012)			8	2
JBT0689	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKAS-NH2 (SEQ ID NO: 2013)			10	3
JBT0690	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTA-NH2 (SEQ ID NO: 2014)			10	3
JBT1579	Ac-GYASFPLAVQLHVAKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2015)			9	4
JBT1580	Ac-GYASFALSVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2320)			3	1
JBT1581	Ac-GYASFALAVQLHVAKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2321)			11	4
JBT1582	Ac-GYASFPLAVQLHVMKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2022)			10	3
JBT1583	Ac-GYASFALAVQLHVMKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2322)			18	5
JBT1599	Ac-FPLAVQLHVSKRSKEMALA-NH2 (SEQ ID NO: 2323)			0	0

FIGURA 24

Clase JBT0122		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% de inhibición a 2,5 µM**	**% de inhibición a 0,63 µM**
JBT1600	Ac-QLHVSKRSKEMALA-NH2 (SEQ ID NO: 2324)			0	0
JBT1601	Ac-SGYASFP-NH2 (SEQ ID NO: 2325)			0	0
JBT1602	Ac-LAVQLHVSKRSKEMALARL-NH2 (SEQ ID NO: 2326)			0	0

FIGURA 25

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición de tenasa extrínseca	
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**% de inhibición a 2,5 µM**
JBT0047	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2 (SEQ ID NO: 253)	1,37	20
JBT0051	Biotin-Ttds-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2 (SEQ ID NO: 962)	1,04	19
JBT0055	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-Ttds-Lisina(biotina)-NH2 (SEQ ID NO: 963)	1,67	25
JBT0131	Biotina-Ttds-AFQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 964)	2,02	11
JBT0132	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 965)		11
JBT0133	Biotina-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAKLT-NH2 (SEQ ID NO: 966)		9
JBT0134	Biotina-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 967)		3
JBT0155	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 8)	0,38	33
JBT0158	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 9)		23
JBT0159	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLKK-NH2 (SEQ ID NO: 744)		18
JBT0160	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFKK-NH2 (SEQ ID NO: 745)		22
JBT0161	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFKK-NH2 (SEQ ID NO: 746)		6
JBT0162	Ac-KKGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 10)	0,28	34
JBT0163	Ac-KKQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 11)	0,89	31
JBT0164	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 12)	2,68	24
JBT0165	Ac-KKKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 712)		15
JBT0166	Biotinil-Ttds-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 968)	1,95	36
JBT0169	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 254)	2,35	20

FIGURA 25

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición de tenasa extrínseca	
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**% de inhibición a 2,5 µM**
JBT0170	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 13)	1,90	30
JBT0171	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK -NH2 (SEQ ID NO: 255)	4,12	13
JBT0172	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 406)	3,98	8
JBT0173	Biotinyl-Ttds-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFG-NH2 (SEQ ID NO: 971)		3
JBT0174	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 14)	2,90	26
JBT0175	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK-NH2 (SEQ ID NO: 182)	2,29	26
JBT0293	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 256)	1,62	16
JBT0294	Ac-YQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 257)	5,31	9
JBT0295	Ac-FSSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 713)	1,80	10
JBT0296	Ac-FQNKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 407)	7,83	10
JBT0297	Ac-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 183)		13
JBT0298	Ac-FQSKQNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 747)		15
JBT0299	Ac-FQSKKNVFAFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 408)		5
JBT0300	Ac-FQSKKNVFSFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 409)		3
JBT0301	Ac-FQSKKNVFTFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 410)		0
JBT0302	Ac-FQSKKNVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 258)		3
JBT0303	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 184)	8,80	9
JBT0304	Ac-FQSKKNVFVLGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 259)		7
JBT0305	Ac-FQSKKNVFVQGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 260)		0
JBT0306	Ac-FQSKKNVFVSGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 185)		3

FIGURA 25

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición de tenasa extrínseca	
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**% de inhibición a 2,5 µM**
JBT0307	Ac-FQSKKNVFVYGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 261)	8,72	4
JBT0308	Ac-FQSKKNVFVFGYKERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 411)		4
JBT0309	Ac-FQSKKNVFVFGYYERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 412)	8,55	7
JBT0310	Ac-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 262)		5
JBT0311	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKN-NH2 (SEQ ID NO: 748)	3,72	10
JBT0335	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 749)	10,48	5
JBT0336	Ac-FQSKNNVFVAGYFDRLRAKL-OH (SEQ ID NO: 263)	12,13	5
JBT0337	Ac-FQSKNNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 16)	13,33	15
JBT0338	Ac-FQSKNNVFVQGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 17)	8,42	9
JBT0339	Ac-FQSKNNVFVSGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 18)		9
JBT0340	Ac-FQSKNNVFVYGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 186)		9
JBT0341	Ac-FQSKNNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 187)	8,68	10
JBT0342	Ac-FQSKNNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 19)	7,15	18
JBT0343	Ac-FQSKKNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 188)		8
JBT0374	Ac-FQSKDNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 20)		19
JBT0375	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 190)	2,93	30
JBT0376	Ac-FQSKKNAFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 414)		3
JBT0377	Ac-FQSKKNQFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 264)		8
JBT0378	Ac-FQSKKNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 21)	9,03	12
JBT0379	Ac-FQSKKNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 22)		6

FIGURA 25

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición de tenasa extrínseca	
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**% de inhibición a 2,5 µM**
JBT0380	Ac-FQSKKNVFVVGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 191)	7,58	10
JBT0381	Ac-FQSPKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 265)		9
JBT0385	Ac-FQSKKNNFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 672)		2
JBT0386	Ac-FQSKKNPFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 415)		5
JBT0388	Ac-FQSKKNVHVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 192)		6
JBT0389	Ac-FQSKKNVVVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 673)		8
JBT0390	Ac-FQSKKNVFQFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 674)		5
JBT0391	Ac-FQSKKNVFVGGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 266)		1
JBT0392	Ac-FQSKKNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 23)		4
JBT0393	Ac-FQSKKNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 193)		3
JBT0394	Ac-FQSKKNVFVMGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 24)	4,38	8
JBT0395	Ac-FQSKKNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 25)		7
JBT0396	Ac-FQSKKNVFVPGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 194)	8,71	6
JBT0397	Ac-FQSKKNVFVRGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 195)		4
JBT0398	Ac-FQSKKNVFVFGYFEELRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 196)		8
JBT0399	Ac-FQSKKNVFVFGYFELLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 750)		7
JBT0400	Ac-FQSKKNVFVFGYFLRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 267)		13
JBT0401	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAVL-NH2 (SEQ ID NO: 416)		4
JBT0402	Biotina-Ttds-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 973)		11
JBT0403	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 972)		9

FIGURA 25

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición de tenasa extrínseca	
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**% de inhibición a 2,5 µM**
JBT0404	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 974)	3,38	14
JBT0405	Biotina-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 975)		15
JBT0406	Ac-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 268)		9
JBT0471	Ac-FQSKGNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 26)		32
JBT0472	Ac-FQSKGNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 27)		22
JBT0473	Ac-FQSKGNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 28)		24
JBT0474	Ac-FQSKGNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 29)		33
JBT0475	Ac-FQSKGNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 30)		30
JBT0476	Ac-FQSKGNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 31)		33
JBT0477	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 32)	2,22	36
JBT0478	Ac-FQSKDNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 33)		19
JBT0479	Ac-FQSKDNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 34)		18
JBT0480	Ac-FQSKDNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 35)		16
JBT0481	Ac-FQSKDNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 36)		15
JBT0482	Ac-FQSKDNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 37)		23
JBT0483	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 38)		24
JBT0484	Ac-FQSKDNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 976)	4,89	19
JBT0485	Ac-FQSKNNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 39)		21
JBT0486	Ac-FQSKNNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 40)		19
JBT0487	Ac-FQSKNNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 41)		19

FIGURA 25

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición de tenasa extrínseca	
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**% de inhibición a 2,5 µM**
JBT0488	Ac-FQSKNNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 42)		18
JBT0489	Ac-FQSKNNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 43)		21
JBT0490	Ac-FQSKQNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 44)		9
JBT0491	Ac-FQSKQNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 197)		10
JBT0492	Ac-FQSKQNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 198)		7
JBT0493	Ac-FQSKQNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 199)		7
JBT0494	Ac-FQSKQNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 45)		15
JBT0495	Ac-FQSKQNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 200)		15
JBT0497	Ac-NmetPhe-QSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 201)	1,13	15
JBT0498	Ac-FQ-NmetSer-KGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 675)		9
JBT0499	Ac-FQS-NmetLys-GNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 202)		11
JBT0500	Ac-FQSK-NmetGly-NVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 46)	1,11	45
JBT0501	Ac-FQSKGN-NmetV-FVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 417)		0
JBT0502	Ac-FQSKGNV-NmetPhe-VFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 751)		1
JBT0503	Ac-FQSKGNVF-NmetV-FGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 676)		0
JBT0504	Ac-FQSKGNVFV-NmetPhe-GYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 418)		5
JBT0505	Ac-FQSKGNVFVF-NmetGly-YFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 269)		9
JBT0506	Ac-FQSKGNVFVFG-NmetTyr-FERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 714)		0
JBT0507	Ac-FQSKGNVFVFGY-NmetPhe-ERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 677)		0
JBT0508	Ac-FQSKGNVFVFGYF-NmetGlu-RLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 678)		2

FIGURA 25

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición de tenasa extrínseca	
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**% de inhibición a 2,5 µM**
JBT0509	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Nmr-LRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 752)		2
JBT0510	Ac-FQSKGNVFVFGYFER-NmetLeu-RAKL-NH2 (SEQ ID NO: 753)		3
JBT0511	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Nmr-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 754)		7
JBT0512	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLR-NmetAla-KL-NH2 (SEQ ID NO: 679)		1
JBT0513	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRA-NmetLys-L-NH2 (SEQ ID NO: 755)		3
JBT0514	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAK-NmetLeu-NH2 (SEQ ID NO: 419)		5
JBT0515	Ac-bHomoPhe-QSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 420)		0
JBT0516	Ac-F-bHomoGln-SKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 680)		0
JBT0517	Ac-FQ-bHomoSer-KGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 421)		0
JBT0518	Ac-FQS-bHomoLys-GNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 422)		0
JBT0519	Ac-FQSK-bAla-NVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 270)		0
JBT0520	Ac-FQSKG-bGln-VFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 271)		0
JBT0521	Ac-FQSKGN-bLeu-FVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 756)		0
JBT0522	Ac-FQSKGNV-bHomoPhe-VFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 681)		0
JBT0523	Ac-FQSKGNVF-bLeu-FGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 757)		0
JBT0524	Ac-FQSKGNVFV-bHomoPhe-GYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 682)		0
JBT0525	Ac-FQSKGNVFVF-bAla-YFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 758)		0
JBT0526	Ac-FQSKGNVFVFG-bHomoTyr-FERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 759)		0
JBT0527	Ac-FQSKGNVFVFGY-bHomoPhe-ERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 683)		0
JBT0528	Ac-FQSKGNVFVFGYF-bE-RLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 272)		8

FIGURA 25

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición de tenasa extrínseca	
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (μM)**	**% de inhibición a 2,5 μM**
JBT0529	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-bHomoArg-LRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 760)		0
JBT0530	Ac-FQSKGNVFVFGYFER-Btl-RAKL-NH2 (SEQ ID NO: 684)		0
JBT0531	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-bHomoArg-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 203)		0
JBT0532	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLR-bAla-KL-NH2 (SEQ ID NO: 423)		0
JBT0533	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRA-bHomoK-L-NH2 (SEQ ID NO: 424)		0
JBT0534	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAK-Btl-NH2 (SEQ ID NO: 204)		8
JBT0535	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Cit-LRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 685)		1
JBT0536	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Cit-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 273)		11
JBT0537	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Nle-LRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 761)		7
JBT0538	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 425)		15
JBT0564	Ac-FQSKKNVFVFGYFKRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 205)		0
JBT0578	Ac-FQSKKNVFVFGYFFRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 441)		0
JBT0613	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-OH (SEQ ID NO: 283)		6
JBT0614	NH2-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-OH (SEQ ID NO: 720)		4
JBT0615	NH2-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 284)		6
JBT0651	Ac-FQSKGNVHVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 48)		6
JBT0652	Ac-FQSKGNVHVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 49)		8
JBT0653	Ac-FQSPGNVHVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 50)		9
JBT0654	Ac-FQSPGNVHVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 51)		11
JBT0655	Ac-FQSKGNIFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 52)		9

FIGURA 25

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición de tenasa extrínseca	
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**% de inhibición a 2,5 µM**
JBT0656	Ac-FQSKGNLFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 286)		5
JBT0657	Ac-FQSKGNVFIFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 287)		8
JBT0658	Ac-FQSKGNVFLFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 694)		3
JBT0663	Ac-FQSKaNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 53)		22
JBT0668	Ac-FQSKaNVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 54)		16
JBT0681	Ac-FQSK-Nmg-AVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 206)		25
JBT0683	Ac-FQSK-Nmg-AVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 55)		38
JBT0708	Ac-FQSKaNVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 59)		25
JBT0714	Ac-FQSKaAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 60)		29
JBT0717	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 61)		50
JBT0720	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 62)		30
JBT0740	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 66)		36
JBT0754	Ac-FQSK-Nmg-AVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 67)		27
JBT0765	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Eew-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 68)		37
JBT0780	Ac-FQSK-Nmg-NVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 70)	1,92	35
JBT0789	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 71)	0,79	51
JBT0806	Ac-FQSK-Nmg-NVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 74)	2,42	38
JBT0837	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 213)		33
JBT0844	Ac-FQSKaNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 300)		23
JBT0850	Ac-FQSKaAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 302)		24

FIGURA 25

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición de tenasa extrínseca	
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**% de inhibición a 2,5 µM**
JBT0854	Ac-FQSKaAVFVAGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 490)		14
JBT0870	Ac-FQSKaAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 214)		20
JBT0886	Ac-FQSKaNVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 215)		21
JBT0919	Ac-FQSKaNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 79)		24
JBT0931	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Eag-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 82)		24
JBT0946	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Dab-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 85)		29
JBT0950	Ac-FQSKaNVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 217)		14
JBT0973	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Cha-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 92)	1,21	32
JBT1006	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Hle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 96)	1,35	35
JBT1035	Ac-FQSK-Nmg-AVFVAGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 218)		25
JBT1037	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 104)		30
JBT1043	Ac-FQSKaNVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 106)		27
JBT1082	Ac-FQSKaAVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 565)		16
JBT1084	Ac-FQSK-Nmg-AVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 109)		28
JBT1122	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 113)	0,81	43
JBT1133	Ac-FQSKkAVFVDGYFARLRAKL-NH2(SEQ ID NO: 115)		31
JBT1134	Ac-FQSKGAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 116)		28
JBT1135	Ac-FQSKDAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 221)		22
JBT1136	Ac-FQSKdAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 117)		36
JBT1137	Ac-FQSKkAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 118)		23

ES 2 621 809 T3

FIGURA 25

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición de tenasa extrínseca	
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**% de inhibición a 2,5 µM**
JBT1138	Ac-FQSKGAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 222)		19
JBT1139	Ac-FQSKDAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 223)		16
JBT1140	Ac-FQSKdAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 119)		29
JBT1141	Ac-FQSKkAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 120)		13
JBT1142	Ac-FQSKGAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 224)		11
JBT1143	Ac-FQSKDAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 225)		6
JBT1144	Ac-FQSKdAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 121)		15
JBT1145	Ac-FQSKkAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 122)		13
JBT1146	Ac-FQSKGAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 226)		12
JBT1147	Ac-FQSKDAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 227)		14
JBT1148	Ac-FQSKdAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 123)		27
JBT1149	Ac-FQSKGNVFvFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 936)		0
JBT1151	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKD-NH2 (SEQ ID NO: 937)		0
JBT1152	Ac-FQSKKNVFFFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 735)		0
JBT1153	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLGAKL-NH2 (SEQ ID NO: 705)		4
JBT1155	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 125)		32
JBT1156	Ac-FQSKaNVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 126)		22
JBT1157	Ac-FQSKaNVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 127)		22
JBT1162	Ac-FQSKpNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 129)		51
JBT1396	Ac-FQSK-Nmg-NVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 161)		34

FIGURA 25

Clase JBT0047		Ensayo de inhibición de tenasa extrínseca	
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**% de inhibición a 2,5 µM**
JBT1584	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 164)		57
JBT1585	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 165)		48
JBT1590	Ac-FQSKGNVFV[CGYFERL-Aib-AKLC]-NH2 (SEQ ID NO: 401)		22
JBT1591	Ac-FQSKGNVFVDGYF[CRL-Aib-AKLC]-NH2 (SEQ ID NO: 168)		23
JBT1592	Ac-[CFQSKGNVFVDGYFERLC]AKL-NH2 (SEQ ID NO: 402)		11
JBT1593	Ac-FQSK[CNVFVDGYFERLC]AKL-NH2 (SEQ ID NO: 670)		13
JBT1594	Ac-FQSKGNVFV[CGYFERLC]AKL-NH2 (SEQ ID NO: 671)		5
JBT1595	Ac-[CFQSKGNVFVC]GYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 403)		12
JBT1596	Ac-[CFQSKGC]VFVEGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 404)		13
JBT1843	Ac-FQSKGNIFVDGYFERLHAKL-NH2 (SEQ ID NO: 169)		7
JBT1844	Ac-FQSKNNVFVDGYFKRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 170)		6
JBT1845	Ac-FQSYKHVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 249)		6
JBT1846	Ac-FQSKGIVFVDGYFKRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 250)		7
JBT1847	Ac-YQTKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 171)		16
JBT1853	PEG(40kD)-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 175)		56
JBT1855	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG40kD)-NH2 (SEQ ID NO: 252)		59

FIGURA 26

Clase JBT0120		Ensayo de inihibición de tenasa extrínseca	
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (μM)**	**% de inhibición a 2,5 μM**
JBT0120	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1047)	0,88	45
JBT0124	Biotina-Ttds-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1290)	1,26	36
JBT0247	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1213)	0,61	42
JBT0248	Ac-KKSGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 1001)	0,27	52
JBT0249	Ac-KKSGASRYKWFCGMRDMKGTMSKK-NH2 (SEQ ID NO: 1214)	1,06	16
JBT0250	Ac-KKSRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWKK-NH2 (SEQ ID NO: 1201)	0,61	19
JBT0251	Ac-KKKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFKK-NH2 (SEQ ID NO: 1202)	0,63	23
JBT0252	Ac-KK[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDKK-NH2 (SEQ ID NO: 1215)	1,02	18
JBT0253	Ac-KKMRDMKGTMSCVWVKFRYDTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 1216)	0,55	23
JBT0319	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRY-NH2 (SEQ ID NO: 1002)		60
JBT0320	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVK-NH2 (SEQ ID NO: 1103)	6,40	7
JBT0321	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]V-NH2 (SEQ ID NO: 1217)		1
JBT0322	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTM-NH2 (SEQ ID NO: 1218)		3
JBT0323	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1076)	0,77	48
JBT0324	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1155)	2,44	18
JBT0325	Ac-[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1219)		4
JBT0326	Ac-RDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1220)		3
JBT0327	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMS-NH2 (SEQ ID NO: 1222)		0
JBT0328	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VW-NH2 (SEQ ID NO: 1223)		1
JBT0329	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1156)		8

FIGURA 26

Clase JBT0120		**Ensayo de inihibición de tenasa extrínseca**	
Péptido	**Secuencia**	**CE50 (µM)**	**% de inhibición a 2,5 µM**
JBT0330	Ac-[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYD-NH2 (SEQ ID NO: 1224)		7
JBT0331	Ac-MRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1225)		5
JBT0332	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSCVW-NH2 (SEQ ID NO: 1206)		5
JBT0333	Ac-KWFCGMRDMKGTMSCVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1207)		11
JBT0334	Ac-CGMRDMKGTMSCVWVKFRYD-NH2 (SEQ ID NO: 1227)		3
JBT0409	Ac-SGASRYKWFSGMRDMKGTMSSVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1204)		5
JBT0410	Ac-SGASRYKWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1208)		7
JBT0411	Ac-SGASRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1104)		24
JBT0412	Ac-KWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1209)		12
JBT0413	Ac-KWFSGMRDMKGTMSSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1228)		2
JBT0414	Ac-KWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1205)		8
JBT0415	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1003)	0,19	52
JBT0416	Ac-SRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1077)		46
JBT0417	Ac-SRYKWFSGMRDMKGTMSSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1229)		11
JBT0418	Ac-SRYKWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1210)		11
JBT0419	Ac-SGGRKHKHFLRSNGKPSRALSSMHFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 1293)		7
JBT0435*	Ac-RKRDVSGKM[CWSGFGSKWFRC]ADMMTYYSVT-NH2 (SEQ ID NO: 1211)		5
JBT0436*	Ac-RWSGKSTYS[CDAMVRRMGMKC]FSFGWTDVYK-NH2 (SEQ ID NO: 1212)		0
JBT0437	Ac-ARYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1048)		52
JBT0438	Ac-SAYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1078)		46
JBT0439	Ac-SRAKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1105)		38
JBT0440	Ac-SRYAWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1106)		34

FIGURA 26

Clase JBT0120		Ensayo de inhibición Tenasa extrínsica	
Péptido	**Secuencia**	**CE 50 (µM)**	**% Inhibición a 2,5µM**
JBT0441	Ac-SRYKAF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1230)		1
JBT0442	Ac-SRYKWA[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1231)		17
JBT0443	Ac-SRYKWFAGMRDMKGTMSCVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1157)		7
JBT0444	Ac-SRYKWF[CAMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1004)		63
JBT0445	Ac-SRYKWF[CGARDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1107)		12
JBT0446	Ac-SRYKWF[CGMADMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1079)		46
JBT0447	Ac-SRYKWF[CGMRAMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1158)		15
JBT0448	Ac-SRYKWF[CGMRDAKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1108)		33
JBT0449	Ac-SRYKWF[CGMRDMAGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1080)		55
JBT0450	Ac-SRYKWF[CGMRDMKATMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1159)		34
JBT0451	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGAMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1081)		46
JBT0452	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTASC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1109)		31
JBT0453	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMAC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1110)	0,97	40
JBT0454	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSAVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1160)		0
JBT0455	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]AWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1049)	0,95	30
JBT0456	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSCVAVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1232)		0
JBT0457	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWAKF-NH2 (SEQ ID NO: 1161)		17
JBT0458	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVAF-NH2 (SEQ ID NO: 1082)		52
JBT0459	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKA-NH2 (SEQ ID NO: 1083)		38
JBT0460	Ac-RYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1050)		51
JBT0461	Ac-YKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1111)		40
JBT0462	Ac-SRYKWFGM[CRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1233)		0

ES 2 621 809 T3

FIGURA 26

Clase JBT0120		Ensayo de inhibición Tenasa extrínsica	
Péptido	**Secuencia**	**CE 50 (µM)**	**% Inhibición a 2,5µM**
JBT0463	Ac-SRYKWFGMRD[CMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1234)		11
JBT0464	Ac-SRYKWFGMRDMK[CGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1235)		10
JBT0465	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTC]MSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1236)		7
JBT0466	Ac-SRYKWF[CGMRDMKC]GTMSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1237)		11
JBT0467	Ac-SRYKWF[CGMRDC]MKGTMSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1238)		11
JBT0468	Ac-SRYKWFG[CMRDMKGTMC]SVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1239)		7
JBT0469	Ac-SRYKWFGM[CRDMKGTC]MSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1240)		11
JBT0470	Ac-SRYKWFGMR[CDMKGC]TMSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1162)		2
JBT0617	Ac-SRYKWF[homoC-GMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1112)		21
JBT0618	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMS-homoC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1163)		11
JBT0619	Ac-SRYKWF[homoC-GMRDMKGTMS-homoC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1241)		1
JBT0620	Ac-SRYKWF[Dap-GMRDMKGTMS-D]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1242)		0
JBT0625	Ac-SRYKWF[CMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1244)		0
JBT0626	Ac-SRYKWF[CGMRDKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1164)		7
JBT0627	Ac-SRYKWF[CGMRDMGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1165)		3
JBT0628	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1166)		0
JBT0629	Ac-SRYKWF[cGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1167)		3
JBT0631	Ac-SRYKWF[CGmRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1113)		18
JBT0632	Ac-SRYKWF[CGMrDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1245)		0
JBT0633	Ac-SRYKWF[CGMRdMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1168)		2
JBT0634	Ac-SRYKWF[CGMRDmKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1051)	0,47	44
JBT0635	Ac-SRYKWF[CGMRDMkGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1114)		10

FIGURA 26

Clase JBT0120		Ensayo de inhibición Tenasa extrínsica	
Péptido	**Secuencia**	**CE 50 (µM)**	**% Inhibición a 2,5µM**
JBT0637	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGtMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1169)		0
JBT0638	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTmSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1246)		0
JBT0639	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMsC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1170)		3
JBT0640	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSc]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1171)		1
JBT0641	Ac-SRYKWF[CPMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1247)		0
JBT0642	Ac-SRYKWF[CGPRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1248)		0
JBT0643	Ac-SRYKWF[CGMPDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1006)		31
JBT0644	Ac-SRYKWF[CGMRPMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1172)		17
JBT0645	Ac-SRYKWF[CGMRDPKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1084)		23
JBT0646	Ac-SRYKWF[CGMRDMPGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1173)		2
JBT0647	Ac-SRYKWF[CGMRDMKPTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1249)		0
JBT0648	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGPMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1174)		3
JBT0649	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTPSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1175)		2
JBT0650	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMPC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1250)		0
JBT0787	Ac-SRYKWF[CG-SeMet-RD-SeMet-KGT-SeMet-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1292)		55
JBT1416	Ac-DRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1007)		47
JBT1426	Ac-SRYKWF[CGMRDMDGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1008)		40
JBT1436	Ac-FRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1053)		51
JBT1437	Ac-SFYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO:1010)		53
JBT1438	Ac-SRFKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1011)		49
JBT1445	Ac-SRYKWF[CGMRDFKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1012)		39
JBT1446	Ac-SRYKWF[CGMRDMFGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1054)		46

ES 2 621 809 T3

FIGURA 26

Clase JBT0120		Ensayo de inhibición Tenasa extrínsica	
Péptido	**Secuencia**	**CE 50 (µM)**	**% Inhibición a 2,5µM**
JBT1448	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGFMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1123)		47
JBT1449	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTFSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1013)		55
JBT1455	Ac-GRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1014)		49
JBT1474	Ac-KRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1016)		59
JBT1481	Ac-SRYKWF[CGMKDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1017)		55
JBT1483	Ac-SRYKWF[CGMRDKKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1057)		50
JBT1492	Ac-LRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1018)		52
JBT1493	Ac-SLYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1060)		43
JBT1502	Ac-SRYKWF[CGMRDLKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1019)		46
JBT1506	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTLSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO:1064)		45
JBT1512	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKL-NH2 (SEQ ID NO: 1020)		44
JBT1541	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVPF-NH2 (SEQ ID NO: 1023)		41
JBT1544	H-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1024)		59
JBT1570	Ac-SRYKWF[CGMRDlKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1025)		41

FIGURA 27

Clase JBT0122		Ensayo de inhibición Tenasa extrínsica	
Péptido	**Secuencia**	**CE 50 (µM)**	**% Inhibición a 2,5µM**
JBT0122	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2002)	6,70	7
JBT0126	Biotin-Ttds-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2498)	5,05	5
JBT0221	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2003)	3,37	19
JBT0222	Ac-MKSRSLGLAYFAKHSSLEVLQTRKVAAPYY-NH2 (SEQ ID NO: 2127)		4
JBT0223	Ac-KMQLRVYASTAIISRYLLGSSLFPKYAEVKA-NH2 (SEQ ID NO: 2297)		4
JBT0224	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKK-NH2 (SEQ ID NO: 2298)	3,49	18
JBT0225	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARKK-NH2 (SEQ ID NO: 2128)		0
JBT0226	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-NH2 (SEQ ID NO: 2299)		0
JBT0227	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKKK-NH2 (SEQ ID NO: 2300)		5
JBT0228	Ac-KKASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2016)	6,93	9
JBT0229	Ac-KKPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2129)		0
JBT0230	Ac-KKVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2301)		0
JBT0231	Ac-KKHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2302)		0
JBT0232	Ac-KKGYASFPLAVQLHVSKRSKEMKK-NH2 (SEQ ID NO: 2303)		2
JBT0233	Ac-KKYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-NH2 (SEQ ID NO: 2304)		6
JBT0234	Ac-KKVQLHVSKRSKEMALARLYYKKK-NH2 (SEQ ID NO: 2305)		3
JBT0235	Ac-KKQLHVSKRSKEMALARLYYKTKK-NH2 (SEQ ID NO: 2306)		0
JBT0236	Ac-KKLIIVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2307)		0
JBT0237	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEKK-NH2 (SEQ ID NO: 2308)		2
JBT0359	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2309)		6
JBT0360	Ac-SFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2310)		2
JBT0361	Ac-FPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2311)		9

FIGURA 27

Clase JBT0122		Ensayo de inhibición Tenasa extrínsica	
Péptido	**Secuencia**	**CE 50 (µM)**	**% Inhibición a 2,5µM**
JBT0362	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEM-NH2 (SEQ ID NO: 2312)		6
JBT0363	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKE-NH2 (SEQ ID NO: 2313)		9
JBT0364	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMAL-NH2 (SEQ ID NO: 2314)		12
JBT0365	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALA-NH2 (SEQ ID NO: 2315)		9
JBT0366	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALAR-NH2 (SEQ ID NO: 2316)		11
JBT0367	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARL-NH2 (SEQ ID NO: 2317)		10
JBT0368	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLY-NH2 (SEQ ID NO: 2130)		8
JBT0369	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYY-NH2 (SEQ ID NO: 2017)		9
JBT0370	Ac-YASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2318)		0
JBT0371	Ac-GYASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2319)		5
JBT0660	Ac-AGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2004)		0
JBT0661	Ac-SAYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2005)		3
JBT0662	Ac-SGAASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2131)		0
JBT0664	Ac-SGYAAFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2006)		3
JBT0665	Ac-SGYASAPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2132)		0
JBT0666	Ac-SGYASFALAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2001)		5
JBT0667	Ac-SGYASFPAAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2018)		0
JBT0669	Ac-SGYASFPLAAQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2133)		0
JBT0670	Ac-SGYASFPLAVALHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2007)		2
JBT0671	Ac-SGYASFPLAVQAHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2019)		7
JBT0672	Ac-SGYASFPLAVQLAVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2134)		3
JBT0673	Ac-SGYASFPLAVQLHASKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2135)		5

FIGURA 27

Clase JBT0122		Ensayo de inhibición Tenasa extrínsica	
Péptido	**Secuencia**	**CE 50 (µM)**	**% Inhibición a 2,5µM**
JBT0674	Ac-SGYASFPLAVQLHVAKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2008)		5
JBT0675	Ac-SGYASFPLAVQLHVSARSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2136)		7
JBT0676	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKASKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2137)		1
JBT0677	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRAKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2009)		2
JBT0678	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSAEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2010)		2
JBT0679	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKAMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2020)		3
JBT0680	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEAALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2138)		3
JBT0682	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMAAARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2139)		0
JBT0684	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALAALYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2011)		2
JBT0685	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARAYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2021)		1
JBT0686	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLAYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2140)		1
JBT0687	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYAKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2141)		0
JBT0688	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYATS-NH2 (SEQ ID NO: 2012)		2
JBT0689	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKAS-NH2 (SEQ ID NO: 2013)		2
JBT0690	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTA-NH2 (SEQ ID NO: 2014)		3
JBT1579	Ac-GYASFPLAVQLHVAKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2015)		5
JBT1580	Ac-GYASFALSVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2320)		6
JBT1581	Ac-GYASFALAVQLHVAKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2321)		13
JBT1582	Ac-GYASFPLAVQLHVMKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2022)		7
JBT1583	Ac-GYASFALAVQLHVMKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2322)		12
JBT1602	Ac-LAVQLHVSKRSKEMALARL-NH2 (SEQ ID NO: 2326)		0

FIGURA 28

Clase JBT0047		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT0047	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2 (SEQ ID NO: 253)	156	87	0,89	24,6	20,0
JBT0131	Biotin-Ttds-AFQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 964)	106			4,5	
JBT0132	Biotin-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 965)	123			5,3	
JBT0133	Biotin-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAKLT-NH2 (SEQ ID NO: 966)	28			6,7	
JBT0134	Biotin-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 967)	11				
JBT0155	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 8)	49				
JBT0158	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 9)	30				
JBT0162	Ac-KKGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 10)	54				
JBT0163	Ac-KKQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 11)	69				
JBT0164	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 12)	39				
JBT0169	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 254)	21				
JBT0170	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 13)	68				

FIGURA 28

Clase JBT0047		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT0171	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK -NH2 (SEQ ID NO: 255)	33				
JBT0174	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 14)	49				
JBT0175	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK-NH2 (SEQ ID NO: 182)	49				
JBT0293	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 256)	106	34	1,60	7,1	
JBT0294	Ac-YQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 257)	122			8,2	
JBT0296	Ac-FQNKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 407)	79				
JBT0297	Ac-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 183)	147			11,3	
JBT0298	Ac-FQSKQNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 747)	109				
JBT0299	Ac-FQSKKNVFAFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 408)	63				
JBT0300	Ac-FQSKKNVFSFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 409)	40				
JBT0301	Ac-FQSKKNVFTFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 410)	49				
JBT0302	Ac-FQSKKNVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 258)	220			18,5	
JBT0303	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 184)	220	126	0,85	21,8	
JBT0304	Ac-FQSKKNVFVLGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 259)	138				
JBT0305	Ac-FQSKKNVFVQGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 260)	207	113		20,5	
JBT0306	Ac-FQSKKNVFVSGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 185)	247	113		17,4	

FIGURA 28

Clase JBT0047		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT0307	Ac-FQSKKNVFVYGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 261)	182	81		16,8	
JBT0308	Ac-FQSKKNVFVFGYKERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 411)	133				
JBT0309	Ac-FQSKKNVFVFGYYERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 412)	123				
JBT0310	Ac-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 262)	163	50			
JBT0311	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKN-NH2 (SEQ ID NO: 748)	27				
JBT0335	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 749)	28				
JBT0336	Ac-FQSKNNVFVAGYFDRLRAKL-OH (SEQ ID NO: 263)	186	62			
JBT0337	Ac-FQSKNNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 16)	219	144			
JBT0338	Ac-FQSKNNVFVQGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 17)	197	133			
JBT0339	Ac-FQSKNNVFVSGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 18)	230	136			
JBT0340	Ac-FQSKNNVFVYGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 186)	197	122			
JBT0341	Ac-FQSKNNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 187)	193	100			
JBT0342	Ac-FQSKNNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 19)	244	178		29,7	28,1
JBT0343	Ac-FQSKKNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 188)	239	126			
JBT0374	Ac-FQSKDNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 20)	216	128			
JBT0375	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 190)	180	140	0,47	22,9	22,9

FIGURA 28

Clase JBT0047		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT0376	Ac-FQSKKNAFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 414)	101	22			
JBT0377	Ac-FQSKKNQFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 264)	180	75			
JBT0378	Ac-FQSKKNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 21)	245	148		30,7	21,2
JBT0379	Ac-FQSKKNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 22)	226	123			
JBT0380	Ac-FQSKKNVFVVGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 191)	199	102			
JBT0381	Ac-FQSPKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 265)	173	76			
JBT0386	Ac-FQSKKNPFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 415)	85				
JBT0388	Ac-FQSKKNVHVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 192)	185	82			
JBT0389	Ac-FQSKKNVVVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 673)	34				
JBT0390	Ac-FQSKKNVFQFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 674)	28				
JBT0391	Ac-FQSKKNVFVGGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 266)	178	62			
JBT0392	Ac-FQSKKNVFVIIGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 23)	228	112			
JBT0393	Ac-FQSKKNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 193)	268	161		38,8	30,1
JBT0394	Ac-FQSKKNVFVMGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 24)	115	43			
JBT0395	Ac-FQSKKNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 25)	235	107			
JBT0396	Ac-FQSKKNVFVPGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 194)	196	85			

ES 2 621 809 T3

FIGURA 28

Clase JBT0047		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT0397	Ac-FQSKKNVFVRGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 195)	240	128			
JBT0402	Biotin-Ttds-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 973)	185	159			
JBT0403	Biotin-Ttds-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 972)	253	188			
JBT0404	Biotin-Ttds-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 974)	115	52			
JBT0405	Biotin-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 975)	142	152			
JBT0406	Ac-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 268)	114	63			
JBT0471	Ac-FQSKGNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 26)	193	164		42,5	34,7
JBT0472	Ac-FQSKGNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 27)	197	159			
JBT0473	Ac-FQSKGNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 28)	188	145			
JBT0474	Ac-FQSKGNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 29)	200	191		50,5	45,2
JBT0475	Ac-FQSKGNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 30)	202	165			
JBT0476	Ac-FQSKGNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 31)	202	164		43,2	41,5
JBT0477	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 32)	231	194	0,26	47,2	41,3
JBT0478	Ac-FQSKDNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 33)	161	104			
JBT0479	Ac-FQSKDNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 34)	161	105			
JBT0480	Ac-FQSKDNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 35)	180	125			

FIGURA 28

Clase JBT0047		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT0481	Ac-FQSKDNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 36)	168	124			
JBT0482	Ac-FQSKDNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 37)	183	133			
JBT0483	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 38)	191	136			
JBT0484	Ac-FQSKDNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 976)	178	111			
JBT0485	Ac-FQSKNNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 39)	186	150			
JBT0486	Ac-FQSKNNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 40)	171	112			
JBT0487	Ac-FQSKNNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 41)	178	138			
JBT0488	Ac-FQSKNNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 42)	193	153			
JBT0489	Ac-FQSKNNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 43)	185	148			
JBT0490	Ac-FQSKQNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 44)	162	79			
JBT0491	Ac-FQSKQNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 197)	169	96			
JBT0492	Ac-FQSKQNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 198)	124	69			
JBT0493	Ac-FQSKQNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 199)	151	92			
JBT0494	Ac-FQSKQNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 45)	163	102			
JBT0495	Ac-FQSKQNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 200)	156	93			
JBT0497	Ac-NmetPhe-QSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 201)	165	106			

FIGURA 28

Clase JBT0047		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT0499	Ac-FQS-NmetLys-GNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 202)	192	129			
JBT0500	Ac-FQSK-NmetGly-NVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 46)	254	239	0,17		51,1
JBT0501	Ac-FQSKGN-NmetV-FVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 417)	95	21			
JBT0504	Ac-FQSKGNVFV-NmetPhe-GYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 418)	62				
JBT0505	Ac-FQSKGNVFVF-NmetGly-YFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 269)	204	90			
JBT0508	Ac-FQSKGNVFVFGYF-NmetGlu-RLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 678)	82				
JBT0514	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAK-NmetLeu-NH2 (SEQ ID NO: 419)	69				
JBT0515	Ac-bHomoPhe-QSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 420)	86	31			
JBT0517	Ac-FQ-bHomoSer-KGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 421)	34				
JBT0518	Ac-FQS-bHomoLys-GNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 422)	38				
JBT0519	Ac-FQSK-bAla-NVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 270)	105	37			
JBT0520	Ac-FQSKG-bGln-VFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 271)	100	42			
JBT0522	Ac-FQSKGNV-bHomoPhe-VFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 681)	40				
JBT0524	Ac-FQSKGNVFV-bHomoPhe-GYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 682)	36				
JBT0527	Ac-FQSKGNVFVFGY-bHomoPhe-ERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 683)	44				
JBT0528	Ac-FQSKGNVFVFGYF-bE-RLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 272)	151	100			

FIGURA 28

Clase JBT0047		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT0531	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-bHomoArg-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 203)	170	99			
JBT0532	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLR-bAla-KL-NH2 (SEQ ID NO: 423)	118	53			
JBT0533	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRA-bHomoK-L-NH2 (SEQ ID NO: 424)	97	29			
JBT0534	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAK-Btl-NH2 (SEQ ID NO: 204)	156	130			
JBT0535	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Cit-LRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 685)	97	28			
JBT0536	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Cit-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 273)	196	133			
JBT0538	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 425)	118	59			
JBT0564	Ac-FQSKKNVFVFGYFKRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 205)	120	61			
JBT0613	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-OH (SEQ ID NO: 283)	156	55			
JBT0614	NH2-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-OH (SEQ ID NO: 720)	54				
JBT0615	NH2-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 284)	105	33			
JBT0616	NH2-GSFQSKKNVFVDGYFERLRAKL-OH (SEQ ID NO: 285)	162	77			
JBT0616	NH2-GSFQSKKNVFVDGYFERLRAKL-OH (SEQ ID NO: 285)	147	29			
JBT0651	Ac-FQSKGNVHVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 48)	250	216			
JBT0652	Ac-FQSKGNVHVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 49)		207			
JBT0653	Ac-FQSPGNVHVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 50)		237			

ES 2 621 809 T3

FIGURA 28

Clase JBT0047		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT0654	Ac-FQSPGNVHVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 51)		214			
JBT0655	Ac-FQSKGNIFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 52)	150	120			
JBT0656	Ac-FQSKGNLFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 286)	86	42			
JBT0657	Ac-FQSKGNVFIFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 287)	92	47			
JBT0663	Ac-FQSKaNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 53)		180			
JBT0668	Ac-FQSKaNVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 54)		167			
JBT0681	Ac-FQSK-Nmg-AVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 206)		158			
JBT0683	Ac-FQSK-Nmg-AVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 55)		228			
JBT0696	Ac-FQSKKAVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 288)	64	60			
JBT0697	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Dap-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 56)		188			
JBT0699	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Orn-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 57)		207			
JBT0700	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Nva-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 58)		218			
JBT0704	Ac-FQSKKNVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 289)	96	35			
JBT0708	Ac-FQSKaNVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 59)		200			
JBT0714	Ac-FQSKaAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 60)		209			
JBT0717	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 61)	271	241	0,11		42,1

FIGURA 28

Clase JBT0047		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT0720	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 62)		271			
JBT0732	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Hci-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 63)		258			
JBT0733	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Har-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 64)		213			
JBT0739	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Opa-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 65)		193			
JBT0740	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 66)	236	184	0,29		33,3
JBT0754	Ac-FQSK-Nmg-AVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 67)		224			
JBT0759	Ac-FQSKkNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 207)	159	131			
JBT0765	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Ecw-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 68)		205			
JBT0775	Ac-FQSKGNVFVTGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 69)		157			
JBT0778	Ac-FQSKGNVFVKGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 209)		176			
JBT0779	Ac-FQSKGNVFVEGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 210)		145			
JBT0780	Ac-FQSK-Nmg-NVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 70)		227			
JBT0781	Ac-FQSKGNVFVDGYFKRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 211)		156			
JBT0789	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 71)	266	230	0,26		
JBT0806	Ac-FQSK-Nmg-NVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 74)		281			
JBT0837	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 213)		259			

ES 2 621 809 T3

FIGURA 28

Clase JBT0047		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT0844	Ac-FQSKaNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 300)		195			
JBT0850	Ac-FQSKaAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 302)		174			
JBT0854	Ac-FQSKaAVFVAGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 490)		34			
JBT0870	Ac-FQSKaAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 214)		167			
JBT0886	Ac-FQSKaNVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 215)		186			
JBT0919	Ac-FQSKaNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 79)		204			
JBT0931	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Eag-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 82)		172			
JBT0946	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Dab-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 85)		177			
JBT0950	Ac-FQSKaNVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 217)		115			
JBT0973	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Cha-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 92)		193			
JBT1006	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Hle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 96)		210			
JBT1035	Ac-FQSK-Nmg-AVFVAGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 218)		172			
JBT1037	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 104)		192			
JBT1043	Ac-FQSKaNVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 106)		203			
JBT1082	Ac-FQSKaAVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 565)		90			
JBT1084	Ac-FQSK-Nmg-AVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 109)		192			

FIGURA 28

Clase JBT0047		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT1122	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 113)		353			
JBT1133	Ac-FQSKkAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 115)	233	236			
JBT1134	Ac-FQSKGAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 116)	240	204			
JBT1135	Ac-FQSKDAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 221)	227	146			
JBT1136	Ac-FQSKdAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 117)	283	227			
JBT1137	Ac-FQSKkAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 118)	218	231			
JBT1138	Ac-FQSKGAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 222)	185	161			
JBT1139	Ac-FQSKDAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 223)	205	146			
JBT1140	Ac-FQSKdAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 119)	203	124			
JBT1141	Ac-FQSKkAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 120)	223	217	0,12		
JBT1142	Ac-FQSKGAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 224)	299	233			
JBT1143	Ac-FQSKDAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 225)	214	170			
JBT1144	Ac-FQSKdAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 121)	200	164	0,21		
JBT1145	Ac-FQSKkAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 122)	274	243			
JBT1146	Ac-FQSKGAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 226)	231	185			
JBT1147	Ac-FQSKDAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 227)	230	146			

FIGURA 28

Clase JBT0047		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT1148	Ac-FQSKdAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 123)	231	185			
JBT1151	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKD-NH2 (SEQ ID NO: 937)	27				
JBT1153	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLGAKL-NH2 (SEQ ID NO: 705)	125	45			
JBT1155	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 125)		258			
JBT1156	Ac-FQSKaNVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 126)		173			
JBT1157	Ac-FQSKaNVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 127)		178			
JBT1584	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 164)	330	301	0,16		48,6
JBT1585	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 165)	300	269	0,13		
JBT1587	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC-NH2 (SEQ ID NO: 167)		189	0,32		
JBT1590	Ac-FQSKGNVFV[CGYFERL-Aib-AKLC]-NH2 (SEQ ID NO: 401)	35				
JBT1591	Ac-FQSKGNVFVDGYF[CRL-Aib-AKLC]-NH2 (SEQ ID NO: 168)	148	75			
JBT1592	Ac-[CFQSKGNVFVDGYFERLC]AKL-NH2 (SEQ ID NO: 402)	138	46			
JBT1593	Ac-FQSK[CNVFVDGYFERLC]AKL-NH2 (SEQ ID NO: 670)	110	39			
JBT1594	Ac-FQSKGNVFV[CGYFERLC]AKL-NH2 (SEQ ID NO: 671)	35				
JBT1595	Ac-[CFQSKGNVFVC]GYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 403)	82	22			
JBT1596	Ac-[CFQSKGC]VFVEGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 404)	116	36			

ES 2 621 809 T3

FIGURA 28

Clase JBT0047		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT1853	PEG(40kD)-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 175)		605			
JBT1855	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG40kD)-NH2 (SEQ ID NO: 252)		642			

FIGURA 29

Clase JBT0120		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT0120	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1047)	269	95	2,78	28,8	8,6
JBT0247	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1213)	273				
JBT0248	Ac-KKSGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 1001)	164				
JBT0319	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRY-NH2 (SEQ ID NO: 1075)	383	187		29,3	
JBT0320	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVK-NH2 (SEQ ID NO: 1103)	153	21			
JBT0323	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1076)	355	142		31,4	
JBT0324	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1155)	91				
JBT0329	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1156)	70			6,6	
JBT0333	Ac-KWFCGMRDMKGTMSCVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1207)	40				
JBT0333	Ac-KWFCGMRDMKGTMSCVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1207)	114				
JBT0411	Ac-SGASRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1104)	97				
JBT0412	Ac-KWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1209)	46				

FIGURA 29

Clase JBT0120		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT0415	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1003)	291	182	0,57	47,2	36,5
JBT0416	Ac-SRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1077)	256	95		36,6	22,3
JBT0437	Ac-ARYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1048)	362	225			
JBT0438	Ac-SAYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1078)	300	137			
JBT0439	Ac-SRAKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1105)	266	88			
JBT0440	Ac-SRYAWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1106)	175	33			
JBT0441	Ac-SRYKAF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1230)	18	5			
JBT0442	Ac-SRYKWA[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1231)	53	8			
JBT0444	Ac-SRYKWF[CAMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1004)	331	229	0,42	53,4	45,7
JBT0445	Ac-SRYKWF[CGARDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1107)	157	40			
JBT0446	Ac-SRYKWF[CGMADMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1079)	287	140			
JBT0447	Ac-SRYKWF[CGMRAMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1158)	101				
JBT0448	Ac-SRYKWF[CGMRDAKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1108)	324	138			
JBT0449	Ac-SRYKWF[CGMRDMAGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1080)	362	217		54,1	34,2
JBT0450	Ac-SRYKWF[CGMRDMKATMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1159)	232	68			

FIGURA 29

Clase JBT0120		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT0451	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGAMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1081)	339	189			
JBT0452	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTASC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1109)	265	119			
JBT0453	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMAC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1110)	282	111			
JBT0455	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]AWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1049)	316	203			
JBT0456	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSCVAVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1232)	16				
JBT0457	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWAKF-NH2 (SEQ ID NO: 1161)	76				
JBT0458	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVAF-NH2 (SEQ ID NO: 1082)	292	161			
JBT0459	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKA-NH2 (SEQ ID NO: 1083)	266	137			
JBT0460	Ac-RYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1050)	262	138			
JBT0461	Ac-YKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1111)	197	47			
JBT0625	Ac-SRYKWF[CMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1244)	5	3			
JBT0626	Ac-SRYKWF[CGMRDKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1164)	81	10			
JBT0627	Ac-SRYKWF[CGMRDMGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1165)	62	15			
JBT0628	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1166)	54	16			
JBT0631	Ac-SRYKWF[CGmRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1113)	171	60			
JBT0634	Ac-SRYKWF[CGMRDmKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1051)	311	156			

FIGURA 29

Clase JBT0120		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT0635	Ac-SRYKWF[CGMRDMkGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1114)	123				
JBT0641	Ac-SRYKWF[CPMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1247)	21				
JBT0642	Ac-SRYKWF[CGPRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1248)	32				
JBT0643	Ac-SRYKWF[CGMPDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1006)	289	192	0,63		
JBT0644	Ac-SRYKWF[CGMRPMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1172)	31				
JBT0645	Ac-SRYKWF[CGMRDPKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1084)		109			
JBT0646	Ac-SRYKWF[CGMRDMPGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1173)	84				
JBT0648	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGPMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1174)	42				
JBT0649	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTPSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1175)	64				
JBT1416	Ac-DRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1007)	253	102	1,38		
JBT1417	Ac-SDYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1116)	140	30	4,79		
JBT1418	Ac-SRDKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1176)	67		3,15		
JBT1419	Ac-SRYDWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1117)	120		3,80		
JBT1426	Ac-SRYKWF[CGMRDMDGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1008)	287	135	0,94		
JBT1436	Ac-FRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1053)	228	72	2,54		
JBT1437	Ac-SFYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1010)	284	157	0,85		

FIGURA 29

Clase JBT0120		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT1438	Ac-SRFKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1011)	218	81	1,63		
JBT1445	Ac-SRYKWF[CGMRDFKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1012)	213	89	1,75		
JBT1446	Ac-SRYKWF[CGMRDMFGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1054)	169	64	1,53		
JBT1448	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGFMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1123)	184	34			
JBT1449	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTFSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1013)	276	116	1,45		
JBT1455	Ac-GRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1014)	226	66	2,50		
JBT1465	Ac-SRYKWF[CGMRDMGGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1015)	235	74	2,46		
JBT1474	Ac-KRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1016)	275	136	1,06		
JBT1481	Ac-SRYKWF[CGMKDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1017)	303	123	1,48		
JBT1483	Ac-SRYKWF[CGMRDKKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1057)	275	88			
JBT1492	Ac-LRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1018)	239	100	1,55		
JBT1493	Ac-SLYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1060)	261	122	1,17		
JBT1502	Ac-SRYKWF[CGMRDLKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1019)	307	175	0,77		
JBT1503	Ac-SRYKWF[CGMRDMLGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1063)	202	105	0,95		
JBT1506	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTLSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1064)	191	49	2,99		
JBT1512	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKL-NH2 (SEQ ID NO: 1020)	294	152	0,89		

FIGURA 29

Clase JBT0120		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT1523	Ac-SRYKWF[CGMRDMSGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1022)	255	115	1,30		
JBT1541	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVPF-NH2 (SEQ ID NO: 1023)	291	155	0,82		
JBT1543	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-OH (SEQ ID NO: 1098)	192	39	3,10		
JBT1544	H-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1024)	235	98			
JBT1545	H-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-OH (SEQ ID NO: 1099)	152	21	7,92		
JBT1557	H-RYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 173)	208	91			
JBT1558	H-YKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1149)	115	20			
JBT1559	Ac-SRYKWF[CGaRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1150)	131	42			
JBT1562	Ac-SRYKWF[CGkRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1193)	54				
JBT1567	Ac-SRYKWF[CGMRDdKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1101)	226	76			
JBT1570	Ac-SRYKWF[CGMRDlKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1025)	250	76			
JBT1574	Ac-SRYKWF[CGMRDMdGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1153)	173	34			

FIGURA 30

Clase JBT0122		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT0122	AC-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2002)	170	31		160	
JBT0221	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2003)	206	150			
JBT0224	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKK-NH2 (SEQ ID NO: 2298)	152	58	1,10	162	
JBT0225	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARKK-NH2 (SEQ ID NO: 2128)	55				
JBT0367	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARL-NH2 (SEQ ID NO: 2317)	28				
JBT0368	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLY-NH2 (SEQ ID NO: 2130)	36				
JBT0369	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYY-NH2 (SEQ ID NO: 2017)	68				
JBT0370	Ac-YASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2318)	39				
JBT0371	Ac-GYASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2(SEQ ID NO: 2319)	25				
JBT0660	Ac-AGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2004)	141	27			
JBT0661	Ac-SAYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2005)	215	49			

FIGURA 30

Clase JBT0122		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT0662	Ac-SGAASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2131)	43				
JBT0664	Ac-SGYAAFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2006)	178	26			
JBT0665	Ac-SGYASAPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2132)	49				
JBT0666	Ac-SGYASFALAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2001)	99	23			
JBT0667	Ac-SGYASFPAAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2018)	95				
JBT0669	Ac-SGYASFPLAAQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2133)	20				
JBT0670	Ac-SGYASFPLAVALHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2007)	101				
JBT0671	Ac-SGYASFPLAVQAHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2019)	120				
JBT0673	Ac-SGYASFPLAVQLHASKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO:	39				

ES 2 621 809 T3

FIGURA 30

Clase JBT0122		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
	2135)					
JBT0674	Ac-SGYASFPLAVQLHVAKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2008)	234	90			
JBT0675	Ac-SGYASFPLAVQLHVSARSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2136)	20				
JBT0677	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRAKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2009)	178	37			
JBT0678	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSAEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2010)	153	23			
JBT0679	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKAMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2020)	20				
JBT0682	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMAAARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2139)	133	27			
JBT0684	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALAALYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2011)	159	28			
JBT0685	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARAYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2021)	131	21			

ES 2 621 809 T3

FIGURA 30

Clase JBT0122		Ensayo de generación de Trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 10 µM de péptido (mU/ml)**	**Actividad equivalente de FEIBA en plasma con FVIII inhibido a 1,1 µM de péptido (mU/ml)**	**CE_{50} (µM), plasma con FVIII inhibido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 10 µM de péptido**	**% de actividad equivalente de FVIII en plasma con deficiencia de FVIII a 1,1 µM de péptido**
JBT0686	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLAYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2140)	109				
JBT0687	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYAKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2141)	124				
JBT0688	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYATS-NH2 (SEQ ID NO: 2012)	148	29			
JBT0689	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKAS-NH2 (SEQ ID NO: 2013)	184	40			
JBT0690	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTA-NH2 (SEQ ID NO: 2014)	187	41			
JBT1579	Ac-GYASFPLAVQLHVAKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2015)	66				
JBT1581	Ac-GYASFALAVQLHVAKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2321)	67				
JBT1582	Ac-GYASFPLAVQLHVMKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2022)	73				
JBT1583	Ac-GYASFALAVQLHVMKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2322)	68				

FIGURA 31

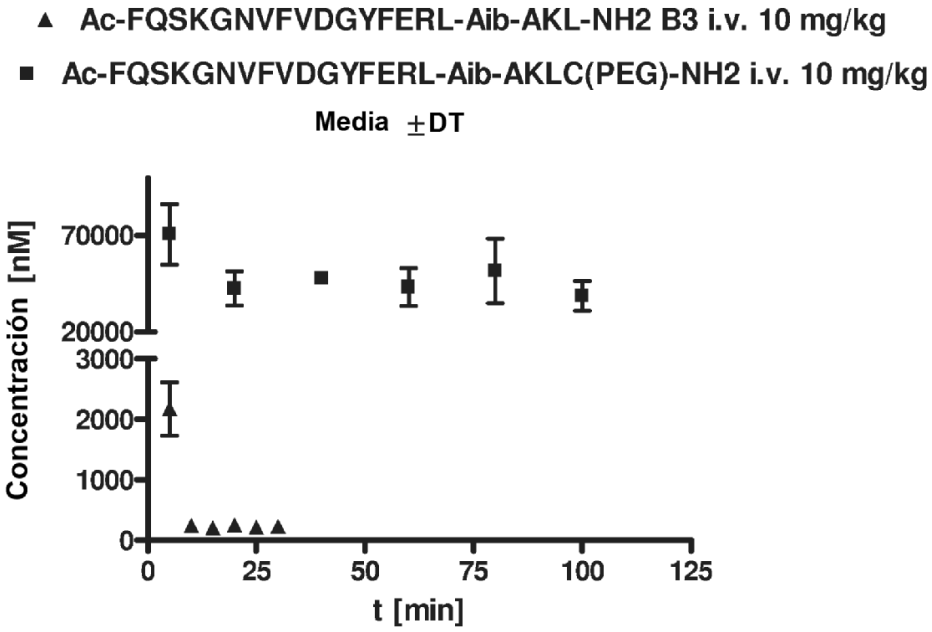

▲ Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 B3 i.v. 10 mg/kg
■ Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2 i.v. 10 mg/kg
Media ±DT
Concentración [nM]
70000
20000
3000
2000
1000
0
0
25
50
75
100
125
t [min]

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0047		115	C	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2	253
JBT0155		30	A	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	8
JBT0156*		>4170		Ac-VVEKLTFVQLSFLNRRRFSQYAGFKGAGKV-NH2	742
JBT0157*		>4170		Ac-RVFLYFSGKAGGLVKLVERQAFQTNVSKFR-NH2	743
JBT0158		41	A	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2	9
JBT0159		>8300		Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLKK-NH2	744
JBT0160		>8300		Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFKK-NH2	745
JBT0161		>8300		Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFKK-NH2	746
JBT0162		36	A	Ac-KKGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	10
JBT0163		18	A	Ac-KKQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	11
JBT0164		43	A	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	12
JBT0165		6134	F	Ac-KKKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	712
JBT0169		120	C	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2	254
JBT0170		39	A	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2	13
JBT0171		123	C	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK -NH2	255
JBT0172		295	D	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2	406
JBT0174		44	A	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2	14
JBT0175		65	B	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK-NH2	182
JBT0291		46	A	Ac-K(FAM)KSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	15
JBT0293	61	179	C	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	256
JBT0294		188	C	Ac-YQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	257
JBT0295	37	2777	F	Ac-FSSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	713
JBT0296		575	D	Ac-FQNKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	407
JBT0297		63	B	Ac-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2	183

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0298		>206		Ac-FQSKQNVFVFGYFERLRAKL-NH2	747
JBT0299	25	446	D	Ac-FQSKKNVFAFGYFERLRAKL-NH2	408
JBT0300		943	D	Ac-FQSKKNVFSFGYFERLRAKL-NH2	409
JBT0301		671	D	Ac-FQSKKNVFTFGYFERLRAKL-NH2	410
JBT0302	55	133	C	Ac-FQSKKNVFVAGYFERLRAKL-NH2	258
JBT0303	66	85	B	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	184
JBT0304	54	231	C	Ac-FQSKKNVFVLGYFERLRAKL-NH2	259
JBT0305		154	C	Ac-FQSKKNVFVQGYFERLRAKL-NH2	260
JBT0306	50	89	B	Ac-FQSKKNVFVSGYFERLRAKL-NH2	185
JBT0307		108	C	Ac-FQSKKNVFVYGYFERLRAKL-NH2	261
JBT0308		736	D	Ac-FQSKKNVFVFGYKERLRAKL-NH2	411
JBT0309		565	D	Ac-FQSKKNVFVFGYYERLRAKL-NH2	412
JBT0310	66	146	C	Ac-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2	262
JBT0311		>50000		Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKN-NH2	748
JBT0335		>50000		Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2	749
JBT0336		232	C	Ac-FQSKNNVFVAGYFDRLRAKL-OH	263
JBT0337		32	A	Ac-FQSKNNVFVDGYFDRLRAKL-NH2	16
JBT0338		32	A	Ac-FQSKNNVFVQGYFDRLRAKL-NH2	17
JBT0339		46	A	Ac-FQSKNNVFVSGYFDRLRAKL-NH2	18
JBT0340		68	B	Ac-FQSKNNVFVYGYFDRLRAKL-NH2	186
JBT0341		75	B	Ac-FQSKNNVFVFGYFDRLRAKL-NH2	187
JBT0342	90	47	A	Ac-FQSKNNVFVDGYFERLRAKL-NH2	19
JBT0343		83	B	Ac-FQSKKNVFVDGYFDRLRAKL-NH2	188
JBT0372		313	D	Fam-Ttds-AFQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2	413
JBT0373		97	B	Fam-AFQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2	189

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0374		25	A	Ac-FQSKDNVFVFGYFERLRAKL-NH2	20
JBT0375	101	56	B	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2	190
JBT0376	32	254	D	Ac-FQSKKNAFVFGYFERLRAKL-NH2	414
JBT0377		146	C	Ac-FQSKKNQFVFGYFERLRAKL-NH2	264
JBT0378		39	A	Ac-FQSKKNVFVEGYFERLRAKL-NH2	21
JBT0379		27	A	Ac-FQSKKNVFVTGYFERLRAKL-NH2	22
JBT0380		81	B	Ac-FQSKKNVFVVGYFERLRAKL-NH2	191
JBT0381	40	154	C	Ac-FQSPKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	265
JBT0385		1765	E	Ac-FQSKKNNFVFGYFERLRAKL-NH2	672
JBT0386	42	526	D	Ac-FQSKKNPFVFGYFERLRAKL-NH2	415
JBT0388		51	B	Ac-FQSKKNVHVFGYFERLRAKL-NH2	192
JBT0389		1165	E	Ac-FQSKKNVVVFGYFERLRAKL-NH2	673
JBT0390		1393	E	Ac-FQSKKNVFQFGYFERLRAKL-NH2	674
JBT0391	22	107	C	Ac-FQSKKNVFVGGYFERLRAKL-NH2	266
JBT0392		32	A	Ac-FQSKKNVFVHGYFERLRAKL-NH2	23
JBT0393	87	56	B	Ac-FQSKKNVFVKGYFERLRAKL-NH2	193
JBT0394		48	A	Ac-FQSKKNVFVMGYFERLRAKL-NH2	24
JBT0395		31	A	Ac-FQSKKNVFVNGYFERLRAKL-NH2	25
JBT0396	28	80	B	Ac-FQSKKNVFVPGYFERLRAKL-NH2	194
JBT0397		69	B	Ac-FQSKKNVFVRGYFERLRAKL-NH2	195
JBT0398		69	B	Ac-FQSKKNVFVFGYFEELRAKL-NH2	196
JBT0399	-24	>185 >5000,000 >5000,000 >5000,000		Ac-FQSKKNVFVFGYFELLRAKL-NH2	750

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0400	40	216	C	Ac-FQSKKNVFVFGYFLRLRAKL-NH2	267
JBT0401		359	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAVL-NH2	416
JBT0406		210	C	Ac-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	268
JBT0471	93	29	A	Ac-FQSKGNVFVTGYFERLRAKL-NH2	26
JBT0472	96	38	A	Ac-FQSKGNVFVNGYFERLRAKL-NH2	27
JBT0473	106	39	A	Ac-FQSKGNVFVHGYFERLRAKL-NH2	28
JBT0474	100	27	A	Ac-FQSKGNVFVKGYFERLRAKL-NH2	29
JBT0475	106	25	A	Ac-FQSKGNVFVEGYFERLRAKL-NH2	30
JBT0476	56	23	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFDRLRAKL-NH2	31
JBT0477	99	32	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	32
JBT0478		29	A	Ac-FQSKDNVFVTGYFERLRAKL-NH2	33
JBT0479		48	A	Ac-FQSKDNVFVNGYFERLRAKL-NH2	34
JBT0480		35	A	Ac-FQSKDNVFVHGYFERLRAKL-NH2	35
JBT0481		49	A	Ac-FQSKDNVFVKGYFERLRAKL-NH2	36
JBT0482		38	A	Ac-FQSKDNVFVEGYFERLRAKL-NH2	37
JBT0483	74	39	A	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLRAKL-NH2	38
JBT0485		23	A	Ac-FQSKNNVFVTGYFERLRAKL-NH2	39
JBT0486		40	A	Ac-FQSKNNVFVNGYFERLRAKL-NH2	40
JBT0487		40	A	Ac-FQSKNNVFVHGYFERLRAKL-NH2	41
JBT0488		29	A	Ac-FQSKNNVFVKGYFERLRAKL-NH2	42
JBT0489		30	A	Ac-FQSKNNVFVEGYFERLRAKL-NH2	43
JBT0490		42	A	Ac-FQSKQNVFVTGYFERLRAKL-NH2	44
JBT0491		59	B	Ac-FQSKQNVFVNGYFERLRAKL-NH2	197
JBT0492		68	B	Ac-FQSKQNVFVHGYFERLRAKL-NH2	198
JBT0493		86	B	Ac-FQSKQNVFVKGYFERLRAKL-NH2	199

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0494	74	48	A	Ac-FQSKQNVFVDGYFERLRAKL-NH2	45
JBT0495		52	B	Ac-FQSKQNVFVEGYFERLRAKL-NH2	200
JBT0497		100	B	Ac-Nmf-QSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2	201
JBT0498		1512	E	Ac-FQ-Nms-KGNVFVFGYFERLRAKL-NH2	675
JBT0499		74	B	Ac-FQS-Nmk-GNVFVFGYFERLRAKL-NH2	202
JBT0500		24	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVFGYFERLRAKL-NH2	46
JBT0501		267	D	Ac-FQSKGN-Nmv-FVFGYFERLRAKL-NH2	417
JBT0502		>5000		Ac-FQSKGNV-Nmf-VFGYFERLRAKL-NH2	751
JBT0503		2038	E	Ac-FQSKGNVF-Nmv-FGYFERLRAKL-NH2	676
JBT0504		861	D	Ac-FQSKGNVFV-Nmf-GYFERLRAKL-NH2	418
JBT0505		118	C	Ac-FQSKGNVFVF-Nmg-YFERLRAKL-NH2	269
JBT0506		3106	F	Ac-FQSKGNVFVFG-Nmy-FERLRAKL-NH2	714
JBT0507		2091	E	Ac-FQSKGNVFVFGY-Nmf-ERLRAKL-NH2	677
JBT0508		1192	E	Ac-FQSKGNVFVFGYF-Nmc-RLRAKL-NH2	678
JBT0509		>5000		Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Nmr-LRAKL-NH2	752
JBT0510		>5000		Ac-FQSKGNVFVFGYFER-Nml-RAKL-NH2	753
JBT0511		>5000		Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Nmr-AKL-NH2	754
JBT0512		2218	E	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLR-Nma-KL-NH2	679
JBT0513		>5000		Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRA-Nmk-L-NH2	755
JBT0514		891	D	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAK-Nml-NH2	419
JBT0515		366	D	Ac-Bhf-QSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2	420
JBT0516		1191	E	Ac-F-Bhq-SKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2	680
JBT0517		781	D	Ac-FQ-Bhs-KGNVFVFGYFERLRAKL-NH2	421
JBT0518		767	D	Ac-FQS-Bhk-GNVFVFGYFERLRAKL-NH2	422
JBT0519		207	C	Ac-FQSK-Bal-NVFVFGYFERLRAKL-NH2	270

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0520		188	C	Ac-FQSKG-Btq-VFVFGYFERLRAKL-NH2	271
JBT0521		>5000		Ac-FQSKGN-Btl-FVFGYFERLRAKL-NH2	756
JBT0522		1424	E	Ac-FQSKGNV-Bhf-VFGYFERLRAKL-NH2	681
JBT0523		>5000		Ac-FQSKGNVF-Btl-FGYFERLRAKL-NH2	757
JBT0524		1573	E	Ac-FQSKGNVFV-Bhf-GYFERLRAKL-NH2	682
JBT0525		>5000		Ac-FQSKGNVFVF-Bal-YFERLRAKL-NH2	758
JBT0526		>5000		Ac-FQSKGNVFVFG-Bhy-FERLRAKL-NH2	759
JBT0527		1348	E	Ac-FQSKGNVFVFGY-Bhf-ERLRAKL-NH2	683
JBT0528		107	C	Ac-FQSKGNVFVFGYF-Bte-RLRAKL-NH2	272
JBT0529		>5000		Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Bhr-LRAKL-NH2	760
JBT0530		1684	E	Ac-FQSKGNVFVFGYFER-Bhl-RAKL-NH2	684
JBT0531		93	B	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Bhr-AKL-NH2	203
JBT0532		334	D	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLR-Bal-KL-NH2	423
JBT0533		756	D	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRA-Bhk-L-NH2	424
JBT0534		84	B	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAK-Bhl-NH2	204
JBT0535		1779	E	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Cit-LRAKL-NH2	685
JBT0536		229	C	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Cit-AKL-NH2	273
JBT0537		>5000		Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Nle-LRAKL-NH2	761
JBT0538		534	D	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Nle-AKL-NH2	425
JBT0539	-1	542	D	Ac-GQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	426
JBT0540	3	479	D	Ac-FGSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	427
JBT0541	14	292	D	Ac-FQGKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	428
JBT0542	14	129	C	Ac-FQSGKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	274
JBT0543	67	184	C	Ac-FQSKKGVFVFGYFERLRAKL-NH2	275
JBT0544	-7	746	D	Ac-FQSKKNGFVFGYFERLRAKL-NH2	429

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0545	-19	1780	E	Ac-FQSKKNVGVFGYFERLRAKL-NH2	686
JBT0546	-15	>5000		Ac-FQSKKNVFGFGYFERLRAKL-NH2	762
JBT0547	-18	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGGFERLRAKL-NH2	763
JBT0548	4	885	D	Ac-FQSKKNVFVFGYGERLRAKL-NH2	430
JBT0549	35	572	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFGRLRAKL-NH2	431
JBT0550	-14	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGYFEGLRAKL-NH2	764
JBT0551	-22	1640	E	Ac-FQSKKNVFVFGYFERGRAKL-NH2	687
JBT0552	10	591	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRGKL-NH2	432
JBT0553	-19	1101	E	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAGL-NH2	688
JBT0554	-5	314	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKG-NH2	433
JBT0555	8	350	D	Ac-KQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	434
JBT0556	2	336	D	Ac-FKSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	435
JBT0557	27	245	C	Ac-FQKKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	276
JBT0558	44	125	C	Ac-FQSKKKVFVFGYFERLRAKL-NH2	277
JBT0559	23	203	C	Ac-FQSKKNKFVFGYFERLRAKL-NH2	278
JBT0560	2	688	D	Ac-FQSKKNVKVFGYFERLRAKL-NH2	436
JBT0561	7	653	D	Ac-FQSKKNVTKFGYFERLRAKL-NH2	437
JBT0562	10	413	D	Ac-FQSKKNVTVTKYFERLRAKL-NH2	438
JBT0563	-6	1151	E	Ac-FQSKKNVFVFGKFERLRAKL-NH2	689
JBT0564	69	95	B	Ac-FQSKKNVFVFGYFKRLRAKL-NH2	205
JBT0565	-5	383	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFEKLRAKL-NH2	439
JBT0566	-7	3310	F	Ac-FQSKKNVFVFGYFERKRAKL-NH2	715
JBT0567	51	225	C	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLKAKL-NH2	279
JBT0568	49	147	C	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRKKL-NH2	280
JBT0569	13			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKK-NH2	765

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0570	4	>5000		Ac-FFSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	766
JBT0571	4	>5000		Ac-FQFKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	767
JBT0572	12	>5000		Ac-FQSFKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	768
JBT0573	5	1370	E	Ac-FQSKFNVFVFGYFERLRAKL-NH2	690
JBT0574	-8	>5000		Ac-FQSKKFVFVFGYFERLRAKL-NH2	769
JBT0575	3	578	D	Ac-FQSKKNFFVFGYFERLRAKL-NH2	440
JBT0576	12	>1666		Ac-FQSKKNVFVFFYFERLRAKL-NH2	770
JBT0577	14	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGFFFRLRAKL-NH2	771
JBT0578	58	292	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFFRLRAKL-NH2	441
JBT0579	4	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGYFEFLRAKL-NH2	772
JBT0580	12	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGYFERFRAKL-NH2	773
JBT0581	17	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGYFERLFAKL-NH2	774
JBT0582	45	>5000	E	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRFKL-NH2	691
JBT0583	13	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAFL-NH2	775
JBT0584	50	401	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKF-NH2	442
JBT0585	10	609	D	Ac-DQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	443
JBT0586	5	>1667		Ac-FDSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	776
JBT0587	50	172	C	Ac-FQDKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	281
JBT0588	5	>5000		Ac-FQSDKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	777
JBT0589	58	241	C	Ac-FQSKKDVFVFGYFERLRAKL-NH2	282
JBT0590	2	>5000		Ac-FQSKKNDFVFGYFERLRAKL-NH2	778
JBT0591	1	>5000		Ac-FQSKKNVDVFGYFERLRAKL-NH2	779
JBT0592	-1	>5000		Ac-FQSKKNVFDFGYFFRLRAKL-NH2	780
JBT0593	6	2982	F	Ac-FQSKKNVFVFDYFERLRAKL-NH2	716
JBT0594	-1	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGDFERLRAKL-NH2	781

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0595	10	3557	F	Ac-FQSKKNVFVFGYDERLRAKL-NH2	717
JBT0596	1	549	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFEDLRAKL-NH2	444
JBT0597	-5	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGYFERDRAKL-NH2	782
JBT0598	-2	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGYFERLDAKL-NH2	783
JBT0599	30	301	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRDKL-NH2	445
JBT0600	-12	3232	F	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRADL-NH2	718
JBT0601	-1	1531	E	Ac-LQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	692
JBT0602	8	>1000 >1000 >5000,000		Ac-FLSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	784
JBT0603	4	>5000		Ac-FQLKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	785
JBT0604	11	>1668		Ac-FQSLKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	786
JBT0605	18	>1669		Ac-FQSKLNVFVFGYFERLRAKL-NH2	787
JBT0606	1	>5000		Ac-FQSKKLVFVFGYFERLRAKL-NH2	788
JBT0607	19	718	D	Ac-FQSKKNLFVFGYFERLRAKL-NH2	446
JBT0608	4	2673	F	Ac-FQSKKNVLVFGYFERLRAKL-NH2	719
JBT0609	0	>5000		Ac-FQSKKNVFLFGYFERLRAKL-NH2	789
JBT0610	-4	>5000		Ac-FQSKKNVFVFLYFERLRAKL-NH2	790
JBT0611	-5	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGLFERLRAKL-NH2	791
JBT0612	9	1378	E	Ac-FQSKKNVFVFGYLERLRAKL-NH2	693
JBT0613		237	C	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-OH	283
JBT0614		2575	F	H-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-OH	720
JBT0615		249	C	H-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2	284
JBT0616		124	C	H-GSFQSKKNVFVDGYFERLRAKL-OH	285
JBT0636		24	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFARLRAKL-NH2	47

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0651		18	A	Ac-FQSKGNVIIVKGYFERLRAKL-NH2	48
JBT0652	103	36	A	Ac-FQSKGNVIIVDGYFERLRAKL-NH2	49
JBT0653		23	A	Ac-FQSPGNVHVKGYFERLRAKL-NH2	50
JBT0654		16	A	Ac-FQSPGNVHVDGYFERLRAKL-NH2	51
JBT0655		38	A	Ac-FQSKGNIFVFGYFERLRAKL-NH2	52
JBT0656		155	C	Ac-FQSKGNLFVFGYFERLRAKL-NH2	286
JBT0657		142	C	Ac-FQSKGNVFIFGYFERLRAKL-NH2	287
JBT0658		1062	E	Ac-FQSKGNVFLFGYFERLRAKL-NH2	694
JBT0663		45	A	Ac-FQSKaNVFVFGYFERLRAKL-NH2	53
JBT0668		49	A	Ac-FQSKaNVFVTGYFARLRAKL-NH2	54
JBT0681		68	B	Ac-FQSK-Nmg-AVFVFGYFARLRAKL-NH2	206
JBT0683		25	A	Ac-FQSK-Nmg-AVFVDGYFARLRAKL-NH2	55
JBT0691	32		F	Ac-AQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	721
JBT0692	49		E	Ac-FASKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	695
JBT0693	60		D	Ac-FQAKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	447
JBT0694	58		D	Ac-FQSAKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	448
JBT0695	52		D	Ac-FQSKANVFVFGYFERLRAKL-NH2	449
JBT0696	94	101	C	Ac-FQSKKAVFVFGYFERLRAKL-NH2	288
JBT0697		47	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Dap-AKL-NH2	56
JBT0698	-1			Ac-FQSKKNVAVFGYFERLRAKL-NH2	792
JBT0699		37	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Orn-AKL-NH2	57
JBT0700		26	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Nva-AKL-NH2	58
JBT0701	29			Ac-FQSKKNVFVFAYFERLRAKL-NH2	793
JBT0702	10			Ac-FQSKKNVFVFGAFERLRAKL-NH2	794
JBT0703	22			Ac-FQSKKNVFVFGYAERLRAKL-NH2	795

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0704	96	116	C	Ac-FQSKKNVFVFGYFARLRAKL-NH2	289
JBT0705	22			Ac-FQSKKNVFVFGYFEALRAKL-NH2	796
JBT0706	10			Ac-FQSKKNVFVFGYFERARAKL-NH2	797
JBT0707	50	502	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLAAKL-NH2	450
JBT0708		30	A	Ac-FQSKaNVFVAGYFERLRAKL-NH2	59
JBT0709	6			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAAL-NH2	798
JBT0710	-2			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKA-NH2	799
JBT0711	2			Ac-PQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	800
JBT0712	19			Ac-FPSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	801
JBT0713	5	679	D	Ac-FQPKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	451
JBT0714		23	A	Ac-FQSKaAVFVDGYFARLRAKL-NH2	60
JBT0715	40		F	Ac-FQSKPNVFVFGYFERLRAKL-NH2	722
JBT0716	42		E	Ac-FQSKKPVFVFGYFERLRAKL-NH2	696
JBT0717		24	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERLRAKL-NH2	61
JBT0718	14			Ac-FQSKKNVPVFGYFERLRAKL-NH2	802
JBT0719	31		F	Ac-FQSKKNVFPFGYFERLRAKL-NH2	723
JBT0720		27	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFARLRAKL-NH2	62
JBT0721	29			Ac-FQSKKNVFVFPYFERLRAKL-NH2	803
JBT0722	12			Ac-FQSKKNVFVFGPFERLRAKL-NH2	804
JBT0723	3			Ac-FQSKKNVFVFGYPERLRAKL-NH2	805
JBT0724	50		D	Ac-FQSKKNVFVFGYFPRLRAKL-NH2	452
JBT0725	21			Ac-FQSKKNVFVFGYFEPLRAKL-NH2	806
JBT0726	2		D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERPRAKL-NH2	453
JBT0727	-1			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLPAKL-NH2	807
JBT0728	12			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRPKL-NH2	808

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0729	4			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAPL-NH2	809
JBT0730	3		D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKP-NH2	454
JBT0731	21			Ac-SQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	810
JBT0732		20	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Hci-AKL-NH2	63
JBT0733		26	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Har-AKL-NH2	64
JBT0734	26		D	Ac-FQSSKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	455
JBT0735	19			Ac-FQSKSNVFVFGYFERLRAKL-NH2	811
JBT0736	68		D	Ac-FQSKKSVFVFGYFERLRAKL-NH2	456
JBT0737	34		F	Ac-FQSKKNSFVFGYFERLRAKL-NH2	724
JBT0738	20			Ac-FQSKKNVSVFGYFERLRAKL-NH2	812
JBT0739		31	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Opa-AKL-NH2	65
JBT0740	113	18	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	66
JBT0741	44		E	Ac-FQSKKNVFVFSYFERLRAKL-NH2	697
JBT0742	12			Ac-FQSKKNVFVFGSFERLRAKL-NH2	813
JBT0743	5			Ac-FQSKKNVFVFGYSERLRAKL-NH2	814
JBT0744	66		D	Ac-FQSKKNVFVFGYFSRLRAKL-NH2	457
JBT0745	9			Ac-FQSKKNVFVFGYFESLRAKL-NH2	815
JBT0746	-1			Ac-FQSKKNVFVFGYFERSRAKL-NH2	816
JBT0747	19			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLSAKL-NH2	817
JBT0748	43		D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRSKL-NH2	458
JBT0749	19		D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRASL-NH2	459
JBT0750	10			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKS-NH2	818
JBT0751	33		F	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLLAKL-NH2	725
JBT0752	46		E	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRLKL-NH2	698
JBT0753	26		D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRALL-NH2	460

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0754		33	A	Ac-FQSK-Nmg-AVFVTGYFARLRAKL-NH2	67
JBT0755	34	>5000	F	Ac-fQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	726
JBT0756	35	>5000	F	Ac-FqSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	727
JBT0757		2212	E	Ac-FQsKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	699
JBT0758	52	101	C	Ac-FQSkKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	290
JBT0759	78	52	B	Ac-FQSKkNVFVFGYFERLRAKL-NH2	207
JBT0760	37		F	Ac-FQSKKnVFVFGYFERLRAKL-NH2	728
JBT0761	35		F	Ac-FQSKKNvFVFGYFERLRAKL-NH2	729
JBT0762	37		F	Ac-FQSKKNVfVFGYFERLRAKL-NH2	730
JBT0763	58	129	C	Ac-FQSKKNVFfFGYFERLRAKL-NH2	291
JBT0764	53	296	D	Ac-FQSKKNVFVfGYFERLRAKL-NH2	461
JBT0765		26	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Eew-AKL-NH2	68
JBT0766	32		D	Ac-FQSKKNVFVFGyFERLRAKL-NH2	462
JBT0767	40		E	Ac-FQSKKNVFVFGYfERLRAKL-NH2	700
JBT0768	27		D	Ac-FQSKKNVFVFGYFeRLRAKL-NH2	463
JBT0769	22		D	Ac-FQSKKNVFVFGYFErLRAKL-NH2	464
JBT0770	20			Ac-FQSKKNVFVFGYFER[illegible]RAKL-NH2	819
JBT0771	29	423	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLrAKL-NH2	465
JBT0772	21			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRaKL-NH2	820
JBT0773	21			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAkL-NH2	821
JBT0774	26			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKl-NH2	822
JBT0775	73	22	A	Ac-FQSKGNVFVTGYFDRLRAKL-NH2	69
JBT0776	51	82	B	Ac-FQSKGNVFVNGYFDRLRAKL-NH2	208
JBT0777	49	101	C	Ac-FQSKGNVFVHGYFDRLRAKL-NH2	292
JBT0778	68	66	B	Ac-FQSKGNVFVKGYFDRLRAKL-NH2	209

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0779	51	71	B	Ac-FQSKGNVFVEGYFDRLRAKL-NH2	210
JBT0780		44	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVFGYFARLRAKL-NH2	70
JBT0781	82	63	B	Ac-FQSKGNVFVDGYFKRLRAKL-NH2	211
JBT0782	44	>556 >555,556	D	Ac-fqskknvfvfgyferlrakl-NH2	466
JBT0783	39	>556 >1666,670	D	Ac-lkarlrefygfvfvnkksqf-NH2	467
JBT0784		>5000		Ac-FQSKKNVFVFGYFE-(omega-metil-R)-L-(omega-metil-R)-AKL-NH2	823
JBT0785		163	C	Ac-FQSKKNVFVFGYFERL-(omega-metil-R)-AKL-NH2	293
JBT0786		616	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFE-(omega-metil-R)-LRAKL-NH2	468
JBT0789		20	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2	71
JBT0791	42		D	Ac-AQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	469
JBT0792	5		D	Ac-FASKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	470
JBT0793	88		C	Ac-FQAKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	294
JBT0794	90	156	C	Ac-FQSAGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	295
JBT0795	92	34	A	Ac-FQSKGAVFVDGYFERLRAKL-NH2	72
JBT0796	70		D	Ac-FQSKGNAFVDGYFERLRAKL-NH2	471
JBT0797	-2			Ac-FQSKGNVAVDGYFERLRAKL-NH2	824
JBT0798	39		F	Ac-FQSKGNVFADGYFERLRAKL-NH2	731
JBT0799	8			Ac-FQSKGNVFVDAYFERLRAKL-NH2	825
JBT0800	-2			Ac-FQSKGNVFVDGAFERLRAKL-NH2	826
JBT0801	64		D	Ac-FQSKGNVFVDGYAERLRAKL-NH2	472
JBT0802	101	35	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFARLRAKL-NH2	73
JBT0803	7		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFEALRAKL-NH2	473
JBT0804	10			Ac-FQSKGNVFVDGYFERARAKL-NH2	827

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0805	98	64	B	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLAAKL-NH2	212
JBT0806		42	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVAGYFARLRAKL-NH2	74
JBT0807	-6			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAAL-NH2	828
JBT0808	39		F	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKA-NH2	732
JBT0809	10			Ac-DQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	829
JBT0810	-1			Ac-FDSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	830
JBT0811	69		D	Ac-FQDKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	474
JBT0812	81		C	Ac-FQSDGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	296
JBT0813	76		D	Ac-FQSKGDVFVDGYFERLRAKL-NH2	475
JBT0814	4			Ac-FQSKGNDFVDGYFERLRAKL-NH2	831
JBT0815	2			Ac-FQSKGNVDVDGYFERLRAKL-NH2	832
JBT0816	1			Ac-FQSKGNVFDDGYFERLRAKL-NH2	833
JBT0817	5			Ac-FQSKGNVFVDDYFERLRAKL-NH2	834
JBT0818	3		D	Ac-FQSKGNVFVDGDFERLRAKL-NH2	476
JBT0819	31		D	Ac-FQSKGNVFVDGYDERLRAKL-NH2	477
JBT0820	0			Ac-FQSKGNVFVDGYFEDLRAKL-NH2	835
JBT0821	-3			Ac-FQSKGNVFVDGYFERDRAKL-NH2	836
JBT0822	51		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLDAKL-NH2	478
JBT0823	82		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRDKL-NH2	297
JBT0824	3			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRADL-NH2	837
JBT0825	9			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKD-NH2	838
JBT0826	22		D	Ac-EQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	479
JBT0827	-3			Ac-FESKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	839
JBT0828	90		C	Ac-FQEKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	298
JBT0829	104		A	Ac-FQSEGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	75

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0830	75		D	Ac-FQSKGEVFVDGYFERLRAKL-NH2	480
JBT0831	18		D	Ac-FQSKGNEFVDGYFERLRAKL-NH2	481
JBT0832	-5			Ac-FQSKGNVEVDGYFERLRAKL-NH2	840
JBT0833	11			Ac-FQSKGNVFEDGYFERLRAKL-NH2	841
JBT0834	13			Ac-FQSKGNVFVDEYFERLRAKL-NH2	842
JBT0835	5			Ac-FQSKGNVFVDGEFERLRAKL-NH2	843
JBT0836	51		D	Ac-FQSKGNVFVDGYEERLRAKL-NH2	482
JBT0837		87	B	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERL-Nle-AKL-NH2	213
JBT0838	4		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFEELRAKL-NH2	483
JBT0839	4			Ac-FQSKGNVFVDGYFERFRAKL-NH2	844
JBT0840	71		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLEAKL-NH2	484
JBT0841	82		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLREKL-NH2	299
JBT0842	3			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAEL-NH2	845
JBT0843	21			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKE-NH2	846
JBT0844		112	C	Ac-FQSKaNVFVDGYFERLRAKL-NH2	300
JBT0845	5		D	Ac-FFSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	485
JBT0846	66		D	Ac-FQFKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	486
JBT0847	82		C	Ac-FQSFGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	301
JBT0848	69		D	Ac-FQSKGFVFVDGYFERLRAKL-NH2	487
JBT0849	48		D	Ac-FQSKGNFFVDGYFERLRAKL-NH2	488
JBT0850		150	C	Ac-FQSKaAVFVAGYFARLRAKL-NH2	302
JBT0851	6		D	Ac-FQSKGNVFFDGYFERLRAKL-NH2	489
JBT0852	18			Ac-FQSKGNVFVDFYFERLRAKL-NH2	847
JBT0853	13			Ac-FQSKGNVFVDGFFERLRAKL-NH2	848
JBT0854		593	D	Ac-FQSKaAVFVAGYFARL-Nle-AKL-NH2	490

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0855	57		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFFRLRAKL-NH2	491
JBT0856	4		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFEFLRAKL-NH2	492
JBT0857	13			Ac-FQSKGNVFVDGYFERFRAKL-NH2	849
JBT0858	85		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLFAKL-NH2	303
JBT0859	81		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRFKL-NH2	304
JBT0860	1			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAFL-NH2	850
JBT0861	94		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKF-NH2	305
JBT0862	23			Ac-GQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	851
JBT0863	7		D	Ac-FGSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	493
JBT0864	60		D	Ac-FQGKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	494
JBT0865	69		D	Ac-FQSGGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	495
JBT0866	79		D	Ac-FQSKGGVFVDGYFERLRAKL-NH2	496
JBT0867	2			Ac-FQSKGNGFVDGYFERLRAKL-NH2	852
JBT0868	4			Ac-FQSKGNVGVDGYFERLRAKL-NH2	853
JBT0869	-1			Ac-FQSKGNVFGDGYFERLRAKL-NH2	854
JBT0870		57	B	Ac-FQSKaAVFVTGYFARLRAKL-NH2	214
JBT0871	1			Ac-FQSKGNVFVDGGFERLRAKL-NH2	855
JBT0872	24		D	Ac-FQSKGNVFVDGYGERLRAKL-NH2	497
JBT0873	64		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFGRLRAKL-NH2	498
JBT0874	1		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFEGLRAKL-NH2	499
JBT0875	-5			Ac-FQSKGNVFVDGYFERGRAKL-NH2	856
JBT0876	75		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLGAKL-NH2	500
JBT0877	50		E	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRGKL-NH2	701
JBT0878	9			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAGL-NH2	857
JBT0879	29			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKG-NH2	858

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0880	56		D	Ac-IIQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	501
JBT0881	-2			Ac-FISKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	859
JBT0882	85		C	Ac-FQHKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	306
JBT0883	93		C	Ac-FQSHGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	307
JBT0884	71		D	Ac-FQSKGHVFVDGYFERLRAKL-NH2	502
JBT0885	50		D	Ac-FQSKGNHFVDGYFERLRAKL-NH2	503
JBT0886		50	B	Ac-FQSKaNVFVDGYFARLRAKL-NH2	215
JBT0887	0			Ac-FQSKGNVFHDGYFERLRAKL-NH2	860
JBT0888	35		D	Ac-FQSKGNVFVDHYFERLRAKL-NH2	504
JBT0889	-8			Ac-FQSKGNVFVDGHFERLRAKL-NH2	861
JBT0890	71		D	Ac-FQSKGNVFVDGYHFERLRAKL-NH2	505
JBT0891	93		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFHRLRAKL-NH2	308
JBT0892	-8			Ac-FQSKGNVFVDGYFEHLRAKL-NH2	862
JBT0893	-10			Ac-FQSKGNVFVDGYFERHRAKL-NH2	863
JBT0894	103	42	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLHAKL-NH2	76
JBT0895	69		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRHKL-NH2	506
JBT0896	-12			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAHL-NH2	864
JBT0897	71		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKH-NH2	507
JBT0898	87		C	Ac-IQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	309
JBT0899	7		D	Ac-FISKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	508
JBT0900	88		C	Ac-FQIKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	310
JBT0901	96		A	Ac-FQSIGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	77
JBT0902	94		C	Ac-FQSKGIVFVDGYFERLRAKL-NH2	311
JBT0903	97		A	Ac-FQSKGNIFVDGYFERLRAKL-NH2	78
JBT0904	2			Ac-FQSKGNVIVDGYFERLRAKL-NH2	865

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0905	58		D	Ac-FQSKGNVFIDGYFERLRAKL-NH2	509
JBT0906	-2			Ac-FQSKGNVFVDIYFERLRAKL-NH2	866
JBT0907	1			Ac-FQSKGNVFVDGIFERLRAKL-NH2	867
JBT0908	39		D	Ac-FQSKGNVFVDGYIERLRAKL-NH2	510
JBT0909	92		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFIRLRAKL-NH2	312
JBT0910	0			Ac-FQSKGNVFVDGYFEILRAKL-NH2	868
JBT0911	15			Ac-FQSKGNVFVDGYFERIRAKL-NH2	869
JBT0912	104	57	B	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLIAKL-NH2	216
JBT0913	65		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRIKL-NH2	511
JBT0914	-7			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAIL-NH2	870
JBT0915	80		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKI-NH2	512
JBT0916	59		D	Ac-KQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	513
JBT0917	-3			Ac-FKSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	871
JBT0918	65		D	Ac-FQKKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	514
JBT0919		42	A	Ac-FQSKaNVFVTGYFERLRAKL-NH2	79
JBT0920	115	23	A	Ac-FQSKGKVFVDGYFERLRAKL-NH2	80
JBT0921	11			Ac-FQSKGNKFVDGYFERLRAKL-NH2	872
JBT0922	-4			Ac-FQSKGNVKVDGYFERLRAKL-NH2	873
JBT0923	3		D	Ac-FQSKGNVFKDGYFERLRAKL-NH2	515
JBT0924	17			Ac-FQSKGNVFVDKYFERLRAKL-NH2	874
JBT0925	-6			Ac-FQSKGNVFVDGKFERLRAKL-NH2	875
JBT0926	20		D	Ac-FQSKGNVFVDGYKERLRAKL-NH2	516
JBT0927	-8			Ac-FQSKGNVFVDGYFEKLRAKL-NH2	876
JBT0928	4			Ac-FQSKGNVFVDGYFERKRAKL-NH2	877
JBT0929	107	29	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLKAKL-NH2	81

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0930	44		E	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRKKL-NH2	702
JBT0931		33	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Eag-AKL-NH2	82
JBT0932	47		E	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKK-NH2	703
JBT0933	75		D	Ac-LQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	517
JBT0934	-7			Ac-FLSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	878
JBT0935	72		D	Ac-FQLKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	518
JBT0936	97	41	A	Ac-FQSLGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	83
JBT0937	90		C	Ac-FQSKGLVFVDGYFERLRAKL-NH2	313
JBT0938	44		D	Ac-FQSKGNLFVDGYFERLRAKL-NH2	519
JBT0939	27			Ac-FQSKGNVLVDGYFERLRAKL-NH2	879
JBT0940	4			Ac-FQSKGNVFLDGYFERLRAKL-NH2	880
JBT0941	28		D	Ac-FQSKGNVFVDLYFERLRAKL-NH2	520
JBT0942	4		D	Ac-FQSKGNVFVDGLFERLRAKL-NH2	521
JBT0943	83		C	Ac-FQSKGNVFVDGYLERLRAKL-NH2	314
JBT0944	103		A	Ac-FQSKGNVFVDGYFLRLRAKL-NH2	84
JBT0945	1		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFELLRAKL-NH2	522
JBT0946		38	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Dab-AKL-NH2	85
JBT0947	105		A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLLAKL-NH2	86
JBT0948	108	46	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRLKL-NH2	87
JBT0949	2			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRALL-NH2	881
JBT0950		73	B	Ac-FQSKaNVFVFGYFARLRAKL-NH2	217
JBT0951	97		A	Ac-MQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	88
JBT0953	109	43	A	Ac-FQMKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	89
JBT0956	27			Ac-FQSKGNMFVDGYFERLRAKL-NH2	882
JBT0961	77		D	Ac-FQSKGNVFVDGYMERLRAKL-NH2	523

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0962	107	40	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFMRLRAKL-NH2	90
JBT0964	28			Ac-FQSKGNVFVDGYFERMRAKL-NH2	883
JBT0966	100		A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRMKL-NH2	91
JBT0969	65		D	Ac-NQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	524
JBT0970	7		D	Ac-FNSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	525
JBT0971	83		C	Ac-FQNKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	315
JBT0972	94		C	Ac-FQSNGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	316
JBT0973		37	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Cha-AKL-NH2	92
JBT0974	29			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	884
JBT0975	-3			Ac-FQSKGNVNVDGYFERLRAKL-NH2	885
JBT0976	-2			Ac-FQSKGNVFNDGYFERLRAKL-NH2	886
JBT0977	15			Ac-FQSKGNVFVDNYTERLRAKL-NH2	887
JBT0978	-10			Ac-FQSKGNVFVDGNFERLRAKL-NH2	888
JBT0979	44		D	Ac-FQSKGNVFVDGYNERLRAKL-NH2	526
JBT0980	93	40	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFNRLRAKL-NH2	93
JBT0982	-2			Ac-FQSKGNVFVDGYFERNRAKL-NH2	889
JBT0983	81		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLNAKL-NH2	317
JBT0984	100	34	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRNKL-NH2	94
JBT0985	4			Ac-FQSKGNVFVDGYTERLRANL-NH2	890
JBT0986	32		F	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKN-NH2	733
JBT0987	27			Ac-PQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	891
JBT0988	0			Ac-FPSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	892
JBT0989	5			Ac-FQPKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	893
JBT0990	106	33	A	Ac-FQSPGNVFVDGYFFRLRAKL-NH2	95
JBT0991	5			Ac-FQSKGPVFVDGYFERLRAKL-NH2	894

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0992	65		D	Ac-FQSKGNPFVDGYFERLRAKL-NH2	527
JBT0993	1			Ac-FQSKGNVPVDGYFERLRAKL-NH2	895
JBT0994	2			Ac-FQSKGNVFPDGYFERLRAKL-NH2	896
JBT0995	4		D	Ac-FQSKGNVFVDPYFERLRAKL-NH2	528
JBT0996	3			Ac-FQSKGNVFVDGPFERLRAKL-NH2	897
JBT0997	8		D	Ac-FQSKGNVFVDGYPERLRAKL-NH2	529
JBT0998	48		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFPRLRAKL-NH2	530
JBT0999	3		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFEPLRAKL-NH2	531
JBT1000	3			Ac-FQSKGNVFVDGYFERPRAKL-NH2	898
JBT1001	1			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLPAKL-NH2	899
JBT1002	15			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRPKL-NH2	900
JBT1003	4			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAPL-NH2	901
JBT1004	8			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKP-NH2	902
JBT1005	55		D	Ac-QQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	532
JBT1006		28	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Hle-AKL-NH2	96
JBT1007	98	28	A	Ac-FQQKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	97
JBT1008	83		C	Ac-FQSQGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	318
JBT1009	99	38	A	Ac-FQSKGQVFVDGYFERLRAKL-NH2	98
JBT1010	46		D	Ac-FQSKGNQFVDGYFERLRAKL-NH2	533
JBT1011	8			Ac-FQSKGNVQVDGYFERLRAKL-NH2	903
JBT1012	14		D	Ac-FQSKGNVFQDGYFERLRAKL-NH2	534
JBT1013	23		D	Ac-FQSKGNVFVDQYFERLRAKL-NH2	535
JBT1014	4			Ac-FQSKGNVFVDGQFERLRAKL-NH2	904
JBT1015	55		D	Ac-FQSKGNVFVDGYQERLRAKL-NH2	536
JBT1016	102	27	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFQRLRAKL-NH2	99

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1017	8		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFEQLRAKL-NH2	537
JBT1018	12			Ac-FQSKGNVFVDGYFERQRAKL-NH2	905
JBT1019	76		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLQAKL-NH2	538
JBT1020	88		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRQKL-NH2	319
JBT1021	2			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAQL-NH2	906
JBT1022	55		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKQ-NH2	539
JBT1023	60		D	Ac-RQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	540
JBT1024	11		D	Ac-FRSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	541
JBT1025	93	46	A	Ac-FQRKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	100
JBT1026	102	38	A	Ac-FQSRGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	101
JBT1027	110	29	A	Ac-FQSKGRVFVDGYFERLRAKL-NH2	102
JBT1028	15		D	Ac-FQSKGNRFVDGYFERLRAKL-NH2	542
JBT1029	18		D	Ac-FQSKGNVRVDGYFERLRAKL-NH2	543
JBT1030	18		D	Ac-FQSKGNVFRDGYFERLRAKL-NH2	544
JBT1031	27			Ac-FQSKGNVFVDRYFERLRAKL-NH2	907
JBT1032	6			Ac-FQSKGNVFVDGRFERLRAKL-NH2	908
JBT1033	60		D	Ac-FQSKGNVFVDGYRERLRAKL-NH2	545
JBT1034	103	36	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFRRLRAKL-NH2	103
JBT1035		92	B	Ac-FQSK-Nmg-AVFVAGYFARL-Nle-AKL-NH2	218
JBT1036	29		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERRRAKL-NH2	546
JBT1037		27	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2	104
JBT1038	107		A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRRKL-NH2	105
JBT1039	95		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRARL-NH2	320
JBT1040	84		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKR-NH2	321
JBT1041	37		F	Ac-SQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	734

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1042	2		D	Ac-FSSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	547
JBT1043		40	A	Ac-FQSKaNVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2	106
JBT1044	78		D	Ac-FQSSGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	548
JBT1045	109	50	A	Ac-FQSKGSVFVDGYFERLRAKL-NH2	107
JBT1046	57		D	Ac-FQSKGNSFVDGYFERLRAKL-NH2	549
JBT1047	5			Ac-FQSKGNVSVDGYFERLRAKL-NH2	909
JBT1048	38		D	Ac-FQSKGNVFSDGYFERLRAKL-NH2	550
JBT1049	18		D	Ac-FQSKGNVFVDSYFERLRAKL-NH2	551
JBT1050	2			Ac-FQSKGNVFVDGSFERLRAKL-NH2	910
JBT1051	47		D	Ac-FQSKGNVFVDGYSERLRAKL-NH2	552
JBT1052	84		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFSRLRAKL-NH2	322
JBT1053	-7			Ac-FQSKGNVFVDGYFESLRAKL-NH2	911
JBT1054	1			Ac-FQSKGNVFVDGYFERSRAKL-NH2	912
JBT1055	78		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLSAKL-NH2	553
JBT1056	78		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRSKL-NH2	554
JBT1057	-9			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRASL-NH2	913
JBT1058	58		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKS-NH2	555
JBT1059	69		D	Ac-TQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	556
JBT1060	-1			Ac-FTSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	914
JBT1061	73		D	Ac-FQTKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	557
JBT1062	51		D	Ac-FQSTGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	558
JBT1063	72		D	Ac-FQSKGTVFVDGYFERLRAKL-NH2	559
JBT1064	49		D	Ac-FQSKGNTFVDGYFERLRAKL-NH2	560
JBT1065	-12			Ac-FQSKGNVTVDGYFERLRAKL-NH2	915
JBT1066	24		D	Ac-FQSKGNVFTDGYFERLRAKL-NH2	561

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1067	-2			Ac-FQSKGNVFVDTYFERLRAKL-NH2	916
JBT1068	-10			Ac-FQSKGNVFVDGTFERLRAKL-NH2	917
JBT1069	46		D	Ac-FQSKGNVFVDGYTERLRAKL-NH2	562
JBT1070	97		A	Ac-FQSKGNVFVDGYFTRLRAKL-NH2	108
JBT1071	-9			Ac-FQSKGNVFVDGYFETLRAKL-NH2	918
JBT1072	9			Ac-FQSKGNVFVDGYFERTRAKL-NH2	919
JBT1073	82		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLTAKL-NH2	323
JBT1074	71		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRTKL-NH2	563
JBT1075	-15			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRATL-NH2	920
JBT1076	69		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKT-NH2	564
JBT1077	81		C	Ac-VQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	324
JBT1078	-3			Ac-FVSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	921
JBT1079	93		C	Ac-FQVKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	325
JBT1080	92		C	Ac-FQSVGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	326
JBT1081	95		C	Ac-FQSKGVVFVDGYFERLRAKL-NH2	327
JBT1082		250	D	Ac-FQSKaAVFVFGYFARLRAKL-NH2	565
JBT1083	17			Ac-FQSKGNVVVDGYFERLRAKL-NH2	922
JBT1084		45	A	Ac-FQSK-Nmg-AVFVAGYFARLRAKL-NH2	109
JBT1085	-10			Ac-FQSKGNVFVDVYFERLRAKL-NH2	923
JBT1086	-15			Ac-FQSKGNVFVDGVFERLRAKL-NH2	924
JBT1087	40		D	Ac-FQSKGNVFVDGYVERLRAKL-NH2	566
JBT1088	99		A	Ac-FQSKGNVFVDGYFVRLRAKL-NH2	110
JBT1089	-4			Ac-FQSKGNVFVDGYFEVLRAKL-NH2	925
JBT1090	37		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERVRAKL-NH2	567
JBT1091	91	53	B	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLVAKL-NH2	219

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1092	85		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRVKL-NH2	328
JBT1093	6			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAVL-NH2	926
JBT1094	68		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKV-NH2	568
JBT1095	92		C	Ac-WQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	329
JBT1096	-3			Ac-FWSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	927
JBT1097	55		D	Ac-FQWKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	569
JBT1099	58		D	Ac-FQSKGWVFVDGYFERLRAKL-NH2	570
JBT1100	45		D	Ac-FQSKGNWFVDGYFERLRAKL-NH2	571
JBT1101	55		D	Ac-FQSKGNVWVDGYFERLRAKL-NH2	572
JBT1102	4		D	Ac-FQSKGNVFWDGYFERLRAKL-NH2	573
JBT1103	15		D	Ac-FQSKGNVFVDWYFERLRAKL-NH2	574
JBT1104	0			Ac-FQSKGNVFVDGWFERLRAKL-NH2	928
JBT1105	85		C	Ac-FQSKGNVFVDGYWERLRAKL-NH2	330
JBT1106	82	59	B	Ac-FQSKGNVFVDGYFWRLRAKL-NH2	220
JBT1107	-7			Ac-FQSKGNVFVDGYFEWLRAKL-NH2	929
JBT1108	9		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERWRAKL-NH2	575
JBT1109	78		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLWAKL-NH2	576
JBT1110	93		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRWKL-NH2	331
JBT1111	-6			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAWL-NH2	930
JBT1112	87		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKW-NH2	332
JBT1113	101		A	Ac-YQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	111
JBT1114	12			Ac-FYSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	931
JBT1115	75		D	Ac-FQYKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	577
JBT1117	83		C	Ac-FQSKGYVFVDGYFERLRAKL-NH2	333
JBT1118	82		C	Ac-FQSKGNYFVDGYFERLRAKL-NH2	334

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1119	99		A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	112
JBT1120	11		D	Ac-FQSKGNVFYDGYFERLRAKL-NH2	578
JBT1121	12			Ac-FQSKGNVFVDYYFERLRAKL-NH2	932
JBT1122		33	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2	113
JBT1123	84		C	Ac-FQSKGNVFVDGYYERLRAKL-NH2	335
JBT1124	85		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFYRLRAKL-NH2	336
JBT1125	8			Ac-FQSKGNVFVDGYFEYLRAKL-NH2	933
JBT1126	11			Ac-FQSKGNVFVDGYFFRYRAKL-NH2	934
JBT1127	92		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLYAKL-NH2	337
JBT1128	65		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRYKL-NH2	579
JBT1129	-7			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAYL-NH2	935
JBT1130	76		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKY-NH2	580
JBT1132		20	A	Fam-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	114
JBT1133		31	A	Ac-FQSKkAVFVDGYFARLRAKL-NH2	115
JBT1134		39	A	Ac-FQSKGAVFVDGYFARLRAKL-NH2	116
JBT1135		82	B	Ac-FQSKDAVFVDGYFARLRAKL-NH2	221
JBT1136		40	A	Ac-FQSKdAVFVDGYFARLRAKL-NH2	117
JBT1137		40	A	Ac-FQSKkAVFVAGYFARLRAKL-NH2	118
JBT1138		64	B	Ac-FQSKGAVFVAGYFARLRAKL-NH2	222
JBT1139		87	B	Ac-FQSKDAVFVAGYFARLRAKL-NH2	223
JBT1140		36	A	Ac-FQSKdAVFVAGYFARLRAKL-NH2	119
JBT1141		34	A	Ac-FQSKkAVFVKGYFARLRAKL-NH2	120
JBT1142		53	B	Ac-FQSKGAVFVKGYFARLRAKL-NH2	224
JBT1143		58	B	Ac-FQSKDAVFVKGYFARLRAKL-NH2	225
JBT1144		34	A	Ac-FQSKdAVFVKGYFARLRAKL-NH2	121

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1145		45	A	Ac-FQSKkAVFVTGYFARLRAKL-NH2	122
JBT1146		65	B	Ac-FQSKGAVFVTGYFARLRAKL-NH2	226
JBT1147		95	B	Ac-FQSKDAVFVTGYFARLRAKL-NH2	227
JBT1148		46	A	Ac-FQSKdAVFVTGYFARLRAKL-NH2	123
JBT1149		>5000		Ac-FQSKGNVFvFGYFERLRAKL-NH2	936
JBT1150		1154	E	Ac-FQSKaNVFVTGYFERL-Nle-AKL-NH2	704
JBT1151		>5000		Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKD-NH2	937
JBT1152		4119	F	Ac-FQSKKNVFFFGYFERLRAKL-NH2	735
JBT1153		1294	E	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLGAKL-NH2	705
JBT1154		27	A	Fam-Ttds-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	124
JBT1155		31	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERLRAKL-NH2	125
JBT1156		41	A	Ac-FQSKaNVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2	126
JBT1157		34	A	Ac-FQSKaNVFVAGYFARLRAKL-NH2	127
JBT1158		51	B	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-N- metil	228
JBT1159		38	A	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-N- etil	128
JBT1161		122	C	Ac-FQSK-Aib-NVFVFGYFERLRAKL-NH2	338
JBT1162		28	A	Ac-FQSKpNVFVFGYFERLRAKL-NH2	129
JBT1164		28	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKLC-NH2	130
JBT1166	70	129	C	Ac-FQSKANVFVDGYFERLRAKL-NH2	339
JBT1167	57		D	Ac-FQSKENVFVDGYFERLRAKL-NH2	581
JBT1168	86	94	B	Ac-FQSKFNVFVDGYFERLRAKL-NH2	229
JBT1169	70	127	C	Ac-FQSKHNVFVDGYFERLRAKL-NH2	340
JBT1170	37		D	Ac-FQSKINVFVDGYFERLRAKL-NH2	582
JBT1171	81		C	Ac-FQSKLNVFVDGYFERLRAKL-NH2	341
JBT1173	11		D	Ac-FQSKPNVFVDGYFERLRAKL-NH2	583

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1174	83	115	C	Ac-FQSKRNVFVDGYFERLRAKL-NH2	342
JBT1175	63		D	Ac-FQSKSNVFVDGYFERLRAKL-NH2	584
JBT1176	79		D	Ac-FQSKTNVFVDGYFERLRAKL-NH2	585
JBT1177	61		D	Ac-FQSKVNVFVDGYFERLRAKL-NH2	586
JBT1178	54		D	Ac-FQSKWNVFVDGYFERLRAKL-NH2	587
JBT1179	86	100	C	Ac-FQSKYNVFVDGYFERLRAKL-NH2	343
JBT1180	101	98	B	Ac-FQSKGNVFVAGYFERLRAKL-NH2	230
JBT1181	86	107	C	Ac-FQSKGNVFVGGYFERLRAKL-NH2	344
JBT1182	71		D	Ac-FQSKGNVFVIGYFERLRAKL-NH2	588
JBT1183	52		D	Ac-FQSKGNVFVLGYFERLRAKL-NH2	589
JBT1184	97	52	B	Ac-FQSKGNVFVMGYFERLRAKL-NH2	231
JBT1185	105	50	B	Ac-FQSKGNVFVPGYFERLRAKL-NH2	232
JBT1186	60		D	Ac-FQSKGNVFVQGYFERLRAKL-NH2	590
JBT1188	104		A	Ac-FQSKGNVFVSGYFERLRAKL-NH2	131
JBT1189	124	48	A	Ac-FQSKGNVFVVGYFERLRAKL-NH2	132
JBT1190	116	101	C	Ac-FQSKGNVFVWGYFERLRAKL-NH2	345
JBT1191	112	158	C	Ac-FQSKGNVFVYGYFERLRAKL-NH2	346
JBT1192	81	113	C	Ac-FQSKANVFVDGYFERLAAKL-NH2	347
JBT1193	73		D	Ac-FQSKFNVFVDGYFERLAAKL-NH2	591
JBT1194	65		D	Ac-FQSKYNVFVDGYHERLAAKL-NH2	592
JBT1195	44		D	Ac-FQSSHNVFVDGYFERLAAKL-NH2	593
JBT1196	85		C	Ac-FQSRENVFVDGYFERLAAKL-NH2	348
JBT1197	100	63	B	Ac-FQSKGNVFVDGYFMRLAAKL-NH2	233
JBT1198	60		D	Ac-FQSAKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	594
JBT1199	62		D	Ac-FQSFKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	595

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1200	53	226	C	Ac-FQSKDNVFVIIGYFERLAAKL-NII2	349
JBT1201	44		D	Ac-FQDPKNVFVDGYFERLAAKL-NII2	596
JBT1202	34		D	Ac-FQSKVNVFVDGYFERLAAKL-NH2	597
JBT1203	50		D	Ac-FQSIKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	598
JBT1204	106	98	B	Ac-YQSKNNVFVDGYFERLAAKL-NH2	234
JBT1205	85	128	C	Ac-FQSKERVFVDGYFERLAAKL-NH2	350
JBT1206	104	74	B	Ac-FQSKGHVFVDGYFERLAAKL-NH2	235
JBT1207	48		D	Ac-FQSKTNIFVDGYFERLAAKL-NH2	599
JBT1208	37		D	Ac-FQSHYNVFVDGYFERLAAKL-NH2	600
JBT1209	32		D	Ac-FQSKFNVFVDGYFDRLAAKL-NH2	601
JBT1210	61	137	C	Ac-FQSKQNVFVDGYFERLAIKL-NH2	351
JBT1211	79	105	C	Ac-FQSKYNVFVDGYFERLAVKL-NH2	352
JBT1212	86		C	Ac-FQSRNNVFVDGYFERLAAKL-NH2	353
JBT1213	64	122	C	Ac-FQSRQNVFVDGYFERLAAKL-NH2	354
JBT1214	64	132	C	Ac-FQSKQNVFVDGYFERLAAKL-NH2	355
JBT1215	72	171	C	Ac-FQSSKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	356
JBT1216	70	117	C	Ac-FQSKENVFVDGYFERLAAKL-NH2	357
JBT1217	63		D	Ac-FQSHHNVFVDGYFERLAAKL-NH2	602
JBT1218	72		D	Ac-FQSYKNVFVDGYFERLAAKL-NII2	603
JBT1219	76	90	B	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	236
JBT1220	85	85	B	Ac-FQTKHNVFVDGYFERLAAKL-NH2	237
JBT1221	67		D	Ac-FQSKHNVFVDGYFERLAFKL-NH2	604
JBT1222	85	82	B	Ac-FQSKYNVFVDGYFERLAAKL-NH2	238
JBT1223	54		D	Ac-FQSFKHVFVDGYFERLAAKL-NH2	605
JBT1224	57		D	Ac-FQSKANVHVDGYFERLAAKL-NH2	606

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1225	77	107	C	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLAAKL-NH2	358
JBT1226	26			Ac-LQSKTNVFVDGYFERLAAKL-NH2	938
JBT1227	99	76	B	Ac-FQSKNNVFVDGYFERLAAKL-NH2	239
JBT1228	99	55	B	Ac-FQSKDHVFVDGYFERLAAKL-NH2	240
JBT1229	93	92	B	Ac-FQSKHNVFVDGYFERLARKL-NH2	241
JBT1230	52		D	Ac-FQSKSNVFVDGYFERLAAKL-NH2	607
JBT1231	68	92	B	Ac-FQSKHNVFVDGYFERLAAKL-NH2	242
JBT1232	47		D	Ac-FQSHKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	608
JBT1233	11			Ac-FQSKFNVFVDGYTERLAAKL-NH2	939
JBT1234	63		D	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLAAKF-NH2	609
JBT1235	65		D	Ac-FQSKMNVFVDGYFERLAAKL-NH2	610
JBT1236	41		E	Ac-FQSVKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	706
JBT1238	14			Ac-FQSKHNVFVDGHFERLAAKL-NH2	940
JBT1240	61		D	Ac-FQSAYNVFVDGYFERLAAKL-NH2	611
JBT1241	53		D	Ac-FQSKGNWFVDGYFERLAAKL-NH2	612
JBT1242	49		E	Ac-FQSKVAVFVDGYFERLAAKL-NH2	707
JBT1243	59		D	Ac-FQSAKNVFVDGYTVRLRAKL-NH2	613
JBT1244	62		D	Ac-FQSKTNVFVDGYTERLAAKL-NH2	614
JBT1245	34		F	Ac-FQSKKDVFVDGYFERLAAKL-NH2	736
JBT1246	68		D	Ac-FQSKHVVFVDGYFERLAAKL-NH2	615
JBT1247	39		F	Ac-FQSKSNVFVDGYFERLAARL-NH2	737
JBT1248	6			Ac-FQSVHNVFVDGYFERPAAKL-NH2	941
JBT1249	7			Ac-FQSKYNVFVDEYFERLAAKL-NH2	942
JBT1250	66	216	C	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLAARL-NH2	359
JBT1251	60		D	Ac-FQSKKHVFVDGYFERLAAKL-NH2	616

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1252	37		F	Ac-FQSTKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	738
JBT1253	30		D	Ac-FQSDKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	617
JBT1254	93	47	A	Ac-FQSKHHVFVDGYFERLAAKL-NH2	133
JBT1255	41		D	Ac-FQSNKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	618
JBT1256	88	125	C	Ac-FQSKHNVYVDGYFERLAAKL-NH2	360
JBT1257	40		D	Ac-FQSHKNVFVEGYFERLAAKL-NH2	619
JBT1258	13			Ac-FQSKPNVFVDGYFERLAAKL-NH2	943
JBT1259	23		D	Ac-FQSYKDVFVDGYFERLATKL-NH2	620
JBT1260	113	50	A	Ac-FQSRRGVFVDGYFERLAAKL-NH2	134
JBT1261	81	98	B	Ac-FQSKLNVFVDGYFERLAAKL-NH2	243
JBT1262	15		D	Ac-FQSKNNFFVDGYFERLAARL-NH2	621
JBT1263	78	152	C	Ac-FQSKYNIFVDGYFERLAAKL-NH2	361
JBT1264	39		F	Ac-YQSKQNVFVDGYFERLAAKL-NH2	739
JBT1265	58		D	Ac-FQSEQNVFVDGYFERLAAKL-NH2	622
JBT1266	53		D	Ac-FQSEHNVFVDGYFERLAAKL-NH2	623
JBT1267	55	219	C	Ac-FQSKNDVFVDGYFERLAAKL-NH2	362
JBT1268	-8			Ac-HQQFKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	944
JBT1269	58	155	C	Ac-FQSGGNVFVDGYFERLAAKL-NH2	363
JBT1270	61		D	Ac-FQSEKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	624
JBT1271	21		D	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLAFKL-NH2	625
JBT1272	58		D	Ac-FQSKRNVFVDGYFERLAAKL-NH2	626
JBT1273	74	106	C	Ac-FQSPKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	364
JBT1274	28		D	Ac-FQSGKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	627
JBT1275	68	123	C	Ac-FQSPKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	365
JBT1277	-4			Ac-FQSKHNVFVDAYFERLRAKL-NH2	945

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1278	74	73	B	Ac-FQSVGNVFVDGYFERLSAKL-NH2	244
JBT1279	13		D	Ac-FQSYKNVFVDGYFERLFAKL-NH2	628
JBT1280	56	160	C	Ac-FQSRKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	366
JBT1281	-5			Ac-FQSKKNVFVDGYSERLRAKL-NH2	946
JBT1282	52	176	C	Ac-FQSKKRVFVDGYFERLRAKL-NH2	367
JBT1283	36		F	Ac-FQSFENVFVDGYFERLHAKL-NH2	740
JBT1285	100	186	C	Ac-FQSIKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	368
JBT1286	113	69	B	Ac-FQSYKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	245
JBT1287	86		C	Ac-CQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	369
JBT1288	32		D	Ac-FCSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	629
JBT1289	96		A	Ac-FQCKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	135
JBT1290	64		D	Ac-FQSCGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	630
JBT1292	109	30	A	Ac-FQSKGCVFVDGYFERLRAKL-NH2	136
JBT1293	17		D	Ac-FQSKGNCFVDGYFERLRAKL-NH2	631
JBT1294	-6			Ac-FQSKGNVCVDGYFERLRAKL-NH2	947
JBT1295	1			Ac-FQSKGNVFCDGYFERLRAKL-NH2	948
JBT1296	65		D	Ac-FQSKGNVFVCGYFERLRAKL-NH2	632
JBT1297	66		D	Ac-FQSKGNVFVDCYFERLRAKL-NH2	633
JBT1298	-20			Ac-FQSKGNVFVDGCFERLRAKL-NH2	949
JBT1299	111	28	A	Ac-FQSKGNVFVDGYCERLRAKL-NH2	137
JBT1300	113		A	Ac-FQSKGNVFVDGYFCRLRAKL-NH2	138
JBT1301	-18			Ac-FQSKGNVFVDGYFECLRAKL-NH2	950
JBT1302	27		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERCRAKL-NH2	634
JBT1303	97		A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLCAKL-NH2	139
JBT1304	85		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRCKL-NH2	370

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1305	-6			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRACL-NH2	951
JBT1306	65		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKC-NH2	635
JBT1307	103		A	Ac-FQSKANVFVDGYFERLCAKL-NH2	140
JBT1308	86		C	Ac-FQSKFNVFVDGYFERLCAKL-NH2	371
JBT1309	92		C	Ac-FQSKYNVFVDGYHERLCAKL-NH2	372
JBT1310	95		C	Ac-FQSSHNVFVDGYFERLCAKL-NH2	373
JBT1311	83		C	Ac-FQSRENVFVDGYFERLCAKL-NH2	374
JBT1312	99		A	Ac-FQSKGNVFVDGYFMRLCAKL-NH2	141
JBT1313	87		C	Ac-FQSCKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	375
JBT1314	55		D	Ac-FQSFKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	636
JBT1315	95	35	A	Ac-FQSKDNVFVHGYFERLCAKL-NH2	142
JBT1316	90		C	Ac-FQDPKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	376
JBT1317	76		D	Ac-FQSKVNVFVDGYFERLCAKL-NH2	637
JBT1318	73		D	Ac-FQSIKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	638
JBT1319	108	20	A	Ac-YQSKNNVFVDGYFERLCAKL-NH2	143
JBT1320	110	271	D	Ac-FQSKERVFVDGYFERLCAKL-NH2	639
JBT1321	117	31	A	Ac-FQSKGHVFVDGYFERLCAKL-NH2	144
JBT1322	89		C	Ac-FQSKTNIFVDGYFERLCAKL-NH2	377
JBT1323	87	171	C	Ac-FQSIIYNVFVDGYFERLCAKL-NH2	378
JBT1324	92	424	D	Ac-FQSKENVFVDGYFDRLCAKL-NH2	640
JBT1325	62		D	Ac-FQSKQNVFVDGYFERLCIKL-NH2	641
JBT1326	61		D	Ac-FQSKYNVFVDGYFERLCVKL-NH2	642
JBT1328	93		C	Ac-FQSRQNVFVDGYFERLCAKL-NH2	379
JBT1329	96	20	A	Ac-FQSKQNVFVDGYFERLCAKL-NH2	145
JBT1330	86		C	Ac-FQSSKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	380

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1331	100		A	Ac-FQSKENVFVDGYFERLCAKL-NH2	146
JBT1332	87		C	Ac-FQSIIIINVFVDGYFERLCAKL-NH2	381
JBT1333	72		D	Ac-FQSYKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	643
JBT1334	103	23	A	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	147
JBT1335	111	247	C	Ac-FQTKHNVFVDGYFERLCAKL-NH2	382
JBT1336	61		D	Ac-FQSKHNVFVDGYFERLCFKL-NH2	644
JBT1337	74		D	Ac-FQSKYNVFVDGYFERLCAKL-NH2	645
JBT1338	46		D	Ac-FQSFKHVFVDGYFERLCAKL-NH2	646
JBT1339	88		C	Ac-FQSKANVHVDGYFERLCAKL-NH2	383
JBT1340	7			Ac-FQSCKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	952
JBT1341	98	49	A	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLCAKL-NH2	148
JBT1342	75		D	Ac-LQSKTNVFVDGYFERLCAKL-NH2	647
JBT1343	99		A	Ac-FQSKNNVFVDGYFERLCAKL-NH2	149
JBT1344	95		A	Ac-FQSKDHVFVDGYFERLCAKL-NH2	150
JBT1345	91		C	Ac-FQSKHNVFVDGYFERLCRKL-NH2	384
JBT1346	20		D	Ac-FQSKCNVFVDGYFERLCAKL-NH2	648
JBT1347	95	24	A	Ac-FQSKHNVFVDGYFERLCAKL-NH2	151
JBT1348	91		C	Ac-FQSKSNVFVDGYFERLCAKL-NH2	385
JBT1349	82		C	Ac-FQSIIKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	386
JBT1350	35		D	Ac-FQSKFNVFVDGYTERLCAKL-NH2	649
JBT1351	85		C	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLCAKF-NH2	387
JBT1352	85		C	Ac-FQSKMNVFVDGYFERLCAKL-NH2	388
JBT1353	51		D	Ac-FQSVKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	650
JBT1354	86		C	Ac-FQSAKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	389
JBT1356	49		E	Ac-FQSKENVFVDGYFERLCYKL-NH2	708

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1357	52		D	Ac-FQSKGNWFVDGYFERLCAKL-NH2	651
JBT1358	20		D	Ac-FQSKVAVFVDGYFERLCAKL-NH2	652
JBT1359	24			Ac-FQSAYNVFVDGYFERLCAKL-NH2	953
JBT1360	25		D	Ac-FQSCKNVFVDGYFVRLRAKL-NH2	653
JBT1361	75		D	Ac-FQSKTNVFVDGYFERLCAKL-NH2	654
JBT1362	76		D	Ac-FQSKKDVFVDGYFERLCAKL-NH2	655
JBT1363	88		C	Ac-FQSKHVVFVDGYFERLCAKL-NH2	390
JBT1364	64		D	Ac-FQSKSNVFVDGYFERLCARL-NH2	656
JBT1365	-4			Ac-FQSVHNVFVDGYFERPCAKL-NH2	954
JBT1366	21			Ac-FQSKYNVFVDEYFERLCAKL-NH2	955
JBT1367	83		C	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLCARL-NH2	391
JBT1368	89		C	Ac-FQSKKHVFVDGYFERLCAKL-NH2	392
JBT1369	40		E	Ac-FQSTKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	709
JBT1370	52		D	Ac-FQSDKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	657
JBT1371	96		A	Ac-FQSKHHVFVDGYFERLCAKL-NH2	152
JBT1372	83		C	Ac-FQSNKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	393
JBT1373	96		A	Ac-FQSKHNVYVDGYFERLCAKL-NH2	153
JBT1374	71		D	Ac-FQSHKNVFVEGYFERLCAKL-NH2	658
JBT1375	45		D	Ac-FQSKPNVFVDGYFERLCAKL-NH2	659
JBT1376	47		D	Ac-FQSYKDVFVDGYFERLCTKL-NH2	660
JBT1377	101		A	Ac-FQSRRGVFVDGYFERLCAKL-NH2	154
JBT1378	70		D	Ac-FQSKLNVFVDGYFERLCAKL-NH2	661
JBT1379	40		D	Ac-FQSKNNFFVDGYFERLCARL-NH2	662
JBT1380	66		D	Ac-FQSKYNIFVDGYFERLCAKL-NH2	663
JBT1381	106	19	A	Ac-YQSKQNVFVDGYFERLCAKL-NH2	155

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1383	103		A	Ac-FQSEHNVFVDGYFERLCAKL-NH2	156
JBT1384	105	23	A	Ac-FQSKNDVFVDGYFERLCAKL-NH2	157
JBT1385	54		D	Ac-HQQFKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	664
JBT1386	107	76	B	Ac-FQSGGNVFVDGYFERLCAKL-NH2	246
JBT1387	92		C	Ac-FQSEKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	394
JBT1388	90		C	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLCFKL-NH2	395
JBT1389	106	23	A	Ac-FQSKRNVFVDGYFERLCAKL-NH2	158
JBT1390	96		A	Ac-FQSPKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	159
JBT1391	99		A	Ac-FQSGKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	160
JBT1392	68	235	C	Ac-FQSKQNVFVDGYFERLSAKL-NH2	396
JBT1393	67	205	C	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLSAKL-NH2	397
JBT1394	88	191	C	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLSAKL-NH2	398
JBT1395	100	173	C	Ac-FQSKHNVFVDGYFERLSAKL-NH2	399
JBT1396		29	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVAGYFERLRAKL-NH2	161
JBT1397	5	1569	E	Ac-F-Aib-SKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	710
JBT1398	5	660	D	Ac-FQ-Aib-KGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	665
JBT1399	109	40	A	Ac-FQS-Aib-GNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	162
JBT1400	92	46	A	Ac-FQSK-Aib-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	163
JBT1401	-7	913	D	Ac-FQSKG-Aib-VFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	666
JBT1402	-8	1144	E	Ac-FQSKGN-Aib-FVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	711
JBT1403	-6	>5000		Ac-FQSKGNV-Aib-VDGYFERL-Aib-AKL-NH2	956
JBT1404	13	329	D	Ac-FQSKGNVF-Aib-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	667
JBT1405	6	313	D	Ac-FQSKGNVFV-Aib-GYFERL-Aib-AKL-NH2	668
JBT1406	3	610	D	Ac-FQSKGNVFVD-Aib-YFERL-Aib-AKL-NH2	669
JBT1407	6	>5000		Ac-FQSKGNVFVDG-Aib- -Aib-AKL-NH2	957

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1408	78	92	B	Ac-FQSKGNVFVDGY-Aib-ERL-Aib-AKL-NH2	247
JBT1409	104	65	B	Ac-FQSKGNVFVDGYF-Aib-RL-Aib-AKL-NH2	248
JBT1410	-3	>5000		Ac-FQSKGNVFVDGYFE-Aib-L-Aib-AKL-NH2	958
JBT1413	-1	>5000		Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-A-Aib-L-NH2	959
JBT1414	86	119	C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AK-Aib-NH2	400
JBT1415	5	3668	F	Ac-Aib-QSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	741
JBT1584		9	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	164
JBT1585		12	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERL-Aib-AKL-NH2	165
JBT1586		25	A	AO-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	166
JBT1587		45	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC-NH2	167
JBT1590		106	C	Ac-FQSKGNVFV[CGYFERL-Aib-AKLC]-NH2	401
JBT1591		40	A	Ac-FQSKGNVFVDGYF[CRL-Aib-AKLC]-NH2	168
JBT1592		105	C	Ac-[CFQSKGNVFVDGYFERLC]AKL-NH2	402
JBT1593		462	D	Ac-FQSK[CNVFVDGYFERLC]AKL-NH2	670
JBT1594		952	D	Ac-FQSKGNVFV[CGYFERLC]AKL-NH2	671
JBT1595		249	C	Ac-[CFQSKGNVFVC]GYFERL-Aib-AKL-NH2	403
JBT1596		129	C	Ac-[CFQSKGC]VFVEGYFERL-Aib-AKL-NH2	404
JBT1597		>5000		Ac-DGYFERLRAKL-NH2	960
JBT1598		>5000		Ac-FQSKKNV-NH2	961
JBT1843		35	A	Ac-FQSKGNIFVDGYFERLHAKL-NH2	169
JBT1844		41	A	Ac-FQSKNNVFVDGYFKRLRAKL-NH2	170
JBT1845		89	B	Ac-FQSYKHVFVDGYFERLRAKL-NH2	249
JBT1846		54	B	Ac-FQSKGIVFVDGYFKRLRAKL-NH2	250
JBT1847		30	A	Ac-YQTKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	171
JBT1848		112	C	Ac-FQSKYNVFVDGYFERLFAKL-NH2	405

FIGURA 32

ID Objeto	% de Inhibición (relativo a JBT-0477)	CI 50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1849		44	A	Ac-FQTKDNVHVDGYTERLRAKL-NH2	172
JBT1850		56	B	Ac-FQSYKRVTVDGYTERLRAKL-NH2	251
JBT1851		49	A	Ac-LQQKGNVTVDGYTERLRAKL-NH2	173
JBT1852		19	A	PEG-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	174
JBT1853		42	A	PEG-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	175
JBT1854		16	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	176
JBT1855		96	B	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	252
JBT1856		17	A	Ac-FQSKpNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	177
JBT1857		14	A	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	178
JBT2266		20	A	Ac-PFQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	179
JBT2267		19	A	Ac-PEFQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	180
JBT2268		18	A	Ac-PFQSK-Nme-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	181

FIGURA 33

ID Objeto	CE50 [nM]	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0051	1,0	Biotinil-Ttds-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2	962
JBT0055	1,7	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-Ttds-Lisin(biotin)-NH2	963
JBT0131	16,8	Biotinil-Ttds-AFQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2	964
JBT0132	2,2	Biotinil-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	965
JBT0133	>25000	Biotinil-Ttds-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAKLT-NH2	966
JBT0134	>1000	Biotinil-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2	967
JBT0166	0,9	Biotinil-Ttds-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2	968
JBT0167*	574,8	Biotinil-Ttds-GKNAKFYLFESLRQVKFVFR-NH2	969
JBT0168*	152,3	Biotinil-Ttds-YKFSFNKELFKQARLRFVGV-NH2	970
JBT0173	>5000	Biotinil-Ttds-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFG-NH2	971
JBT0403	1,4	Biotinil-Ttds-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	972

FIGURA 34

ID Objeto	CI50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0120	59	B	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2	1047
JBT0247	>206		Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2	1213
JBT0248	30	A	Ac-KKSGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTSKK-NH2	1001
JBT0249	>50000		Ac-KKSGASRYKWFCGMRDMKGTMSKK-NH2	1214
JBT0250	8766	F	Ac-KKSRYKWFCGMRDMKGTMSCVWKK-NH2	1201
JBT0251	5207	F	Ac-KKKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFKK-NH2	1202
JBT0252	>50000		Ac-KKCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDKK-NH2	1215
JBT0253	>207		Ac-KKMRDMKGTMSCVWVKFRYDTSKK-NH2	1216
JBT0319	32	A	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRY-NH2	1002
JBT0319	109	C	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRY-NH2	1075
JBT0320	977	D	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVK-NH2	1103
JBT0321	>50000		Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]V-NH2	1217
JBT0322	>50000		Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTM-NH2	1218
JBT0323	118	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2	1076
JBT0324	1931	E	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2	1155
JBT0325	>50000		Ac-[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2	1219
JBT0326	>10000		Ac-RDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2	1220
JBT0326	>50000		Ac-RDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2	1221
JBT0327	>50000		Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMS-NH2	1222
JBT0328	>50000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VW-NH2	1223
JBT0329	4574	E	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1156
JBT0329	9396	F	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1203
JBT0330	>50000		Ac-[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYD-NH2	1224
JBT0331	>10001		Ac-MRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2	1225
JBT0331	>50000		Ac-MRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2	1226
JBT0332	29746	G	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSCVW-NH2	1206
JBT0333	18840	G	Ac-KWFCGMRDMKGTMSCVWVKF-NH2	1207
JBT0334	>10002		Ac-CGMRDMKGTMSCVWVKFRYD-NH2	1227
JBT0409	6413	F	Ac-SGASRYKWFSGMRDMKGTMSSVWVKFRYDTS-NH2	1204

FIGURA 34

ID Objeto	CI50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0410	24801	G	Ac-SGASRYKWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKFRYDTS-NH2	1208
JBT0411	685	D	Ac-SGASRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKFRYDTS-NH2	1104
JBT0412	16103	G	Ac-KWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2	1209
JBT0413	>50000		Ac-KWFSGMRDMKGTMSSVWVKF-NH2	1228
JBT0414	5693	F	Ac-KWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKF-NH2	1205
JBT0415	50	A	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1003
JBT0416	187	C	Ac-SRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2	1077
JBT0417	>50000		Ac-SRYKWFSGMRDMKGTMSSVWVKF-NH2	1229
JBT0418	43941	G	Ac-SRYKWF SG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SS VWVKF-NH2	1210
JBT0435*	31732	G	Ac-RKRDVSGKM[CWSGFGSKWFRC]ADMMTYYSVT-NH2	1211
JBT0436*	45925	G	Ac-RWSGKSTYS[CDAMVRRMGMKC]FSFGWTDVYK-NH2	1212
JBT0437	60	B	Ac-ARYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1048
JBT0438	194	C	Ac-SAYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1078
JBT0439	291	D	Ac-SRAKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1105
JBT0440	393	D	Ac-SRYAWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1106
JBT0441	>5000		Ac-SRYKAF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1230
JBT0442	>5000		Ac-SRYKWA[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1231
JBT0443	2861	E	Ac-SRYKWF AGMRDMKGTMSC VWVKF-NH2	1157
JBT0444	18	A	Ac-SRYKWF[CAMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1004
JBT0444	31	A	Ac-SRYKWF[CAMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1005
JBT0445	760	D	Ac-SRYKWF[CGARDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1107
JBT0446	152	C	Ac-SRYKWF[CGMADMKGTMSC]VWVKF-NH2	1079
JBT0447	3249	E	Ac-SRYKWF[CGMRAMKGTMSC]VWVKF-NH2	1158
JBT0448	315	D	Ac-SRYKWF[CGMRDAKGTMSC]VWVKF-NH2	1108
JBT0449	104	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMAGTMSC]VWVKF-NH2	1080
JBT0450	1061	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKATMSC]VWVKF-NH2	1159
JBT0451	131	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGAMSC]VWVKF-NH2	1081
JBT0452	313	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTASC]VWVKF-NH2	1109
JBT0453	343	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMAC]VWVKF-NH2	1110
JBT0454	4963	E	Ac-SRYKWF CGMRDMKGTMSA VWVKF-NH2	1160
JBT0455	99	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]AWVKF-NH2	1049
JBT0456	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VAVKF-NH2	1232

FIGURA 34

ID Objeto	CI50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0457	2896	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWAKF-NH2	1161
JBT0458	148	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVAF-NH2	1082
JBT0459	150	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKA-NH2	1083
JBT0460	88	B	Ac-RYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1050
JBT0461	503	D	Ac-YKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1111
JBT0462	>5000		Ac-SRYKWFGM[CRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1233
JBT0463	>5000		Ac-SRYKWFGMRD[CMKGTMSC]VWVKF-NH2	1234
JBT0464	>5000		Ac-SRYKWFGMRDMK[CGTMSC]VWVKF-NH2	1235
JBT0465	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTC]MSVWVKF-NH2	1236
JBT0466	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKC]GTMSVWVKF-NH2	1237
JBT0467	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDC]MKGTMSVWVKF-NH2	1238
JBT0468	>5000		Ac-SRYKWFG[CMRDMKGTMC]SVWVKF-NH2	1239
JBT0469	>5000		Ac-SRYKWFGM[CRDMKGTC]MSVWVKF-NH2	1240
JBT0470	1472	E	Ac-SRYKWFGMR[CDMKGC]TMSVWVKF-NH2	1162
JBT0617	489	D	Ac-SRYKWF[homoC-GMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1112
JBT0618	2073	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMS-homoC]VWVKF-NH2	1163
JBT0619	>5000		Ac-SRYKWF[homoC-GMRDMKGTMS-homoC]VWVKF-NH2	1241
JBT0620	>5000		Ac-SRYKWF[Dap-GMRDMKGTMS-D]VWVKF-NH2	1242
JBT0623	>5000		Ac-SRYKWF[K-GMRDMKGTMS-D]VWVKF-NH2	1243
JBT0625	>5000		Ac-SRYKWF[CMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1244
JBT0626	1078	E	Ac-SRYKWF[CGMRDKGTMSC]VWVKF-NH2	1164
JBT0627	2169	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMGTMSC]VWVKF-NH2	1165
JBT0628	3611	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGMSC]VWVKF-NH2	1166
JBT0629	4076	E	Ac-SRYKWF[cGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1167
JBT0631	343	D	Ac-SRYKWF[CGmRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1113
JBT0632	>5000		Ac-SRYKWF[CGMrDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1245
JBT0633	2131	E	Ac-SRYKWF[CGMRdMKGTMSC]VWVKF-NH2	1168
JBT0634	61	B	Ac-SRYKWF[CGMRDmKGTMSC]VWVKF-NH2	1051
JBT0635	433	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMkGTMSC]VWVKF-NH2	1114
JBT0637	3590	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGtMSC]VWVKF-NH2	1169
JBT0638	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTmSC]VWVKF-NH2	1246
JBT0639	1220	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMsC]VWVKF-NH2	1170

FIGURA 34

ID Objeto	CI50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0640	3470	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSc]VWVKF-NH2	1171
JBT0641	>5000		Ac-SRYKWF[CPMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1247
JBT0642	>5000		Ac-SRYKWF[CGPRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1248
JBT0643	23	A	Ac-SRYKWF[CGMPDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1006
JBT0644	2873	E	Ac-SRYKWF[CGMRPMKGTMSC]VWVKF-NH2	1172
JBT0645	165	C	Ac-SRYKWF[CGMRDPKGTMSC]VWVKF-NH2	1084
JBT0646	3169	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMPGTMSC]VWVKF-NH2	1173
JBT0647	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKPTMSC]VWVKF-NH2	1249
JBT0648	3682	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGPMSC]VWVKF-NH2	1174
JBT0649	2989	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTPSC]VWVKF-NH2	1175
JBT0650	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMPC]VWVKF-NH2	1250
JBT0790	255	D	H-GSSRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-OH	1115
JBT1416	39	A	Ac-DRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1007
JBT1417	344	D	Ac-SDYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1116
JBT1418	1469	E	Ac-SRDKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1176
JBT1419	536	D	Ac-SRYDWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1117
JBT1420	>5000		Ac-SRYKDF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1251
JBT1421	>5000		Ac-SRYKWD[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1252
JBT1422	>5000		Ac-SRYKWF[CDMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1253
JBT1423	4671	E	Ac-SRYKWF[CGDRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1177
JBT1424	>5000		Ac-SRYKWF[CGMDDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1254
JBT1425	101	C	Ac-SRYKWF[CGMRDDKGTMSC]VWVKF-NH2	1085
JBT1426	17	A	Ac-SRYKWF[CGMRDMDGTMSC]VWVKF-NH2	1008
JBT1427	87	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKDTMSC]VWVKF-NH2	1052
JBT1428	478	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGDMSC]VWVKF-NH2	1118
JBT1429	107	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTDSC]VWVKF-NH2	1086
JBT1430	265	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMDC]VWVKF-NH2	1119
JBT1431	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]DWVKF-NH2	1255
JBT1432	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VDVKF-NH2	1256
JBT1433	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWDKF-NH2	1257
JBT1434	515	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVDF-NH2	1120
JBT1435	34	A	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKD-NH2	1009

FIGURA 34

ID Objeto	CI50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1436	54	B	Ac-FRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1053
JBT1437	33	A	Ac-SFYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1010
JBT1438	40	A	Ac-SRFKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1011
JBT1439	572	D	Ac-SRYFWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1121
JBT1440	>5000		Ac-SRYKFF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1258
JBT1441	>5000		Ac-SRYKWF[CFMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1259
JBT1442	2701	E	Ac-SRYKWF[CGFRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1178
JBT1443	1218	F	Ac-SRYKWF[CGMFDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1179
JBT1444	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRFMKGTMSC]VWVKF-NH2	1260
JBT1445	43	A	Ac-SRYKWF[CGMRDFKGTMSC]VWVKF-NH2	1012
JBT1446	69	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMFGTMSC]VWVKF-NH2	1054
JBT1447	344	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKFTMSC]VWVKF-NH2	1122
JBT1448	296	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGFMSC]VWVKF-NH2	1123
JBT1449	23	A	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTFSC]VWVKF-NH2	1013
JBT1450	475	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMFC]VWVKF-NH2	1124
JBT1451	236	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]TWVKF-NH2	1087
JBT1452	546	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VFVKF-NH2	1125
JBT1453	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWFKF-NH2	1261
JBT1454	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVFF-NH2	1262
JBT1455	39	A	Ac-GRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1014
JBT1456	265	D	Ac-SGYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1126
JBT1457	1866	E	Ac-SRGKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1180
JBT1458	430	D	Ac-SRYGWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1127
JBT1459	>5000		Ac-SRYKGF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1263
JBT1460	>5000		Ac-SRYKWG[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1264
JBT1461	2099	E	Ac-SRYKWF[CGGRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1181
JBT1462	370	D	Ac-SRYKWF[CGMGDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1128
JBT1463	682	D	Ac-SRYKWF[CGMRGMKGTMSC]VWVKF-NH2	1129
JBT1464	150	C	Ac-SRYKWF[CGMRDGKGTMSC]VWVKF-NH2	1088
JBT1465	50	A	Ac-SRYKWF[CGMRDMGGTMSC]VWVKF-NH2	1015
JBT1466	85	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGGMSC]VWVKF-NH2	1055
JBT1467	290	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTGSC]VWVKF-NH2	1130

FIGURA 34

ID Objeto	CI50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1468	778	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMGC]VWVKF-NH2	1131
JBT1469	2366	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]GWVKF-NH2	1182
JBT1470	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VGVKF-NH2	1265
JBT1471	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWGKF-NH2	1266
JBT1472	158	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVGF-NH2	1089
JBT1473	176	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKG-NH2	1090
JBT1474	31	A	Ac-KRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1016
JBT1475	69	B	Ac-SKYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1056
JBT1476	282	D	Ac-SRKKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1132
JBT1477	>5000		Ac-SRYKKF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1267
JBT1478	162	C	Ac-SRYKWK[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1091
JBT1479	1110	E	Ac-SRYKWF[CKMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1183
JBT1480	392	D	Ac-SRYKWF[CGKRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1133
JBT1481	20	A	Ac-SRYKWF[CGMKDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1017
JBT1482	1354	E	Ac-SRYKWF[CGMRKMKGTMSC]VWVKF-NH2	1184
JBT1483	59	B	Ac-SRYKWF[CGMRDKKGTMSC]VWVKF-NH2	1057
JBT1484	520	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKKTMSC]VWVKF-NH2	1134
JBT1485	67	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGKMSC]VWVKF-NH2	1058
JBT1486	54	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTKSC]VWVKF-NH2	1059
JBT1487	434	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMKC]VWVKF-NH2	1135
JBT1488	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]KWVKF-NH2	1268
JBT1489	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VKVKF-NH2	1269
JBT1490	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWKKF-NH2	1270
JBT1491	335	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKK-NH2	1136
JBT1492	38	A	Ac-LRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1018
JBT1493	51	B	Ac-SLYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1060
JBT1494	679	D	Ac-SRLKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1137
JBT1495	729	D	Ac-SRYLWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1138
JBT1496	>5000		Ac-SRYKLF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1271
JBT1497	72	B	Ac-SRYKWL[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1061
JBT1498	>5000		Ac-SRYKWF[CLMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1272
JBT1499	636	D	Ac-SRYKWF[CGLRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1139

FIGURA 34

ID Objeto	CI50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1500	68	B	Ac-SRYKWF[CGMLDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1062
JBT1501	3449	E	Ac-SRYKWF[CGMRLMKGTMSC]VWVKF-NH2	1185
JBT1502	38	A	Ac-SRYKWF[CGMRDLKGTMSC]VWVKF-NH2	1019
JBT1503	54	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMLGTMSC]VWVKF-NH2	1063
JBT1504	757	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKLTMSC]VWVKF-NH2	1140
JBT1505	155	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGLMSC]VWVKF-NH2	1092
JBT1506	57	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTLSC]VWVKF-NH2	1064
JBT1507	411	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMLC]VWVKF-NH2	10141
JBT1508	216	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]LWVKF-NH2	1093
JBT1509	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VLVKF-NH2	1273
JBT1510	221	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWLKF-NH2	1094
JBT1511	330	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVLF-NH2	1142
JBT1512	18	A	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKL-NH2	1020
JBT1513	56	B	Ac-SSYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1065
JBT1514	92	B	Ac-SRSKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1066
JBT1515	411	D	Ac-SRYSWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1143
JBT1516	>5000		Ac-SRYKSF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1274
JBT1517	>5000		Ac-SRYKWS[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1275
JBT1518	50	A	Ac-SRYKWF[CSMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1021
JBT1519	1825	E	Ac-SRYKWF[CGSRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1186
JBT1520	202	C	Ac-SRYKWF[CGMSDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1095
JBT1521	226	C	Ac-SRYKWF[CGMRSMKGTMSC]VWVKF-NH2	1096
JBT1522	92	B	Ac-SRYKWF[CGMRDSKGTMSC]VWVKF-NH2	1067
JBT1523	35	A	Ac-SRYKWF[CGMRDMSGTMSC]VWVKF-NH2	1022
JBT1524	512	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKSTMSC]VWVKF-NH2	1144
JBT1525	56	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGSMSC]VWVKF-NH2	1068
JBT1526	80	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTSSC]VWVKF-NH2	1069
JBT1527	190	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]SWVKF-NH2	1097
JBT1528	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VSVKF-NH2	1276
JBT1529	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWSKF-NH2	1277
JBT1530	83	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVSF-NH2	1070
JBT1531	63	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKS-NH2	1071

FIGURA 34

ID Objeto	CI50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1532	54	B	Ac-PRYKWFI[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1072
JBT1533	263	D	Ac-SPYKWFI[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1145
JBT1534	2398	E	Ac-SRPKWFI[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1187
JBT1535	>5000		Ac-SRYPWFI[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1278
JBT1536	>5000		Ac-SRYKPFI[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1279
JBT1537	>5000		Ac-SRYKWPI[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1280
JBT1538	>5000		Ac-SRYKWFI[CGMRDMKGTMSC]PWVKF-NH2	1281
JBT1539	>5000		Ac-SRYKWFI[CGMRDMKGTMSC]VPVKF-NH2	1282
JBT1540	>5000		Ac-SRYKWFI[CGMRDMKGTMSC]VWPKF-NH2	1283
JBT1541	29	A	Ac-SRYKWFI[CGMRDMKGTMSC]VWVPF-NH2	1023
JBT1542	1052	E	Ac-SRYKWFI[CGMRDMKGTMSC]VWVKP-NH2	1188
JBT1543	202	C	Ac-SRYKWFI[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-OH	1098
JBT1544	40	A	H-SRYKWFI[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1024
JBT1545	239	C	H-SRYKWFI[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-OH	1099
JBT1546	>5000		Ac-SRYKWFI[CEMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1284
JBT1547	>5000		Ac-SRYKWFI[CHMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1285
JBT1548	>5000		Ac-SRYKWFI[CIMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1286
JBT1549	1736	E	Ac-SRYKWFI[CMMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1189
JBT1550	1086	E	Ac-SRYKWFI[CNMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1190
JBT1551	682	D	Ac-SRYKWFI[CQMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1146
JBT1552	400	D	Ac-SRYKWFI[CRMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1147
JBT1553	292	D	Ac-SRYKWFI[CTMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1148
JBT1554	>5000		Ac-SRYKWFI[CVMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1287
JBT1555	3382	E	Ac-SRYKWFI[CWMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1191
JBT1556	>5000		Ac-SRYKWFI[CYMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1288
JBT1557	60	B	H-RYKWFI[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	173
JBT1558	975	D	H-YKWFI[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1149
JBT1559	286	D	Ac-SRYKWFI[CGaRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1150
JBT1560	>5000		Ac-SRYKWFI[CGdRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1289
JBT1561	3031	E	Ac-SRYKWFI[CGfRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1192
JBT1562	1783	E	Ac-SRYKWFI[CGkRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1193
JBT1563	1821	E	Ac-SRYKWFI[CGlRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1194

FIGURA 34

ID Objeto	CI50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1564	170	C	Ac-SRYKWFf[CGpRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1100
JBT1565	1712	E	Ac-SRYKWFf[CGsRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1195
JBT1566	367	D	Ac-SRYKWFf[CGMRDaKGTMSC]VWVKF-NH2	1151
JBT1567	212	C	Ac-SRYKWFf[CGMRDdKGTMSC]VWVKF-NH2	1101
JBT1568	73	B	Ac-SRYKWFf[CGMRDfKGTMSC]VWVKF-NH2	1074
JBT1569	155	C	Ac-SRYKWFf[CGMRDkKGTMSC]VWVKF-NH2	1102
JBT1570	47	A	Ac-SRYKWFf[CGMRDlKGTMSC]VWVKF-NH2	1025
JBT1571	1320	E	Ac-SRYKWFf[CGMRDpKGTMSC]VWVKF-NH2	1196
JBT1572	650	D	Ac-SRYKWFf[CGMRDsKGTMSC]VWVKF-NH2	1152
JBT1573	1154	E	Ac-SRYKWFf[CGMRDMaGTMSC]VWVKF-NH2	1197
JBT1574	350	D	Ac-SRYKWFf[CGMRDMdGTMSC]VWVKF-NH2	1153
JBT1575	2377	E	Ac-SRYKWFf[CGMRDMfGTMSC]VWVKF-NH2	1198
JBT1576	1004	E	Ac-SRYKWFf[CGMRDMlGTMSC]VWVKF-NH2	1199
JBT1577	1121	E	Ac-SRYKWFf[CGMRDMpGTMSC]VWVKF-NH2	1200
JBT1578	633	D	Ac-SRYKWFf[CGMRDMsGTMSC]VWVKF-NH2	1154
JBT1735	9	A	Ac-SMYKWHf[CGMRDMKGTYSC]VWVKF-NH2	1026
JBT1772	11	A	Ac-FHYKWHf[CGMRDMKGTYSC]VWVKF-NH2	1027
JBT1808	12	A	Ac-SYYKWHf[CGMRDMKGiMSC]AWVKF-NH2	1028
JBT1811	11	A	Ac-SYYKWHf[CGMRDMKGiMSC]VWVKY-NH2	1029
JBT1812	11	A	Ac-SYYKWHf[CGMRDMKGiDSC]VWVRF-NH2	1030
JBT1813	9	A	Ac-SYYKWHf[CGMRDMKGiMSC]VWVKA-NH2	1031
JBT1815	10	A	Ac-SYYKWHf[CGMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2	1032
JBT1816	9	A	Ac-SYYKWHf[CGMRDMKGTMSC]VWVKS-NH2	1033
JBT1817	9	A	Ac-SHYKWHf[CAMRDMKGTYSC]VWVKF-NH2	1034
JBT1821	11	A	Ac-SYYKWHf[CGVRDMKGTMSC]VWVKS-NH2	1035
JBT1822	18	A	Ac-GHYKWHf[CGMRDMKGTFSC]VWVF-NH2	1036
JBT1825	11	A	Ac-AYYKWHf[CGMRDLKGTMSC]VWVKS-NH2	1037
JBT1826	11	A	Ac-SYYKWHf[CGMRDMKGTYSC]VWVKM-NH2	1038
JBT1828	22	A	Ac-SHYKWHf[CGMRDMKGiMSC]VWVF-NH2	1039
JBT1829	8	A	Ac-FYYKWHf[CGMRDMKGTMSC]AWVKF-NH2	1040
JBT1830	10	A	Ac-SYYKWHf[CGMRDMKGTDSC]VWVWY-NH2	1041
JBT1831	13	A	Ac-SHYKWHf[CGMRDMKGTMSC]AWVKF-NH2	1042

FIGURA 34

ID Objeto	CI50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1832	11	A	Ac-HYYKWH[CGMRDMKGTMSC]VWVKS-NH2	1043
JBT1837	10	A	Ac-SYYKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2	1044
JBT1840	11	A	Ac-SYYKWH[CGMRDMKGTMSC]VWVLF-NH2	1045
JBT1842	9	A	Ac-SHYKWH[CAMRDMKGTMSC]AWVKF-NH2	1046

FIGURA 35

ID Objeto	CE50(nM)	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0124	1,8	Biotinil-Ttds-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2	1290
JBT0659	2,1	Biotinil-Ttds-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1291

FIGURA 36

ID Objeto	CI50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0122	3084	E	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2002
JBT0221	1412	E	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2	2003
JBT0222*	36272	G	Ac-MKSRSLGLAYFAKHSSLEVLQTRKVAAPYY-NH2	2127
JBT0223*	>50000		Ac-KMQLRVYASTAHSRYLLGSSLFPKYAEVKA-NH2	2297
JBT0224	>50000		Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKK-NH2	2298
JBT0225	25395	G	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARKK-NH2	2128
JBT0226	>50000		Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-NH2	2299
JBT0227	>50000		Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKKK-NH2	2300
JBT0228	5436	F	Ac-KKASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2	2016
JBT0229	16971	G	Ac-KKPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2	2129
JBT0230	>50000		Ac-KKVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2	2301
JBT0231	>50000		Ac-KKHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2	2302
JBT0232	>50000		Ac-KKGYASFPLAVQLHVSKRSKEMKK-NH2	2303
JBT0233	>50000		Ac-KKYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-NH2	2304
JBT0234	>50000		Ac-KKVQLHVSKRSKEMALARLYYKKK-NH2	2305
JBT0235	>50000		Ac-KKQLHVSKRSKEMALARLYYKTKK-NH2	2306
JBT0236	>50000		Ac-KKLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2	2307
JBT0237	>50000		Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEKK-NH2	2308
JBT0359	>50000		Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2309
JBT0360	>50000		Ac-SFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2310
JBT0361	>50000		Ac-FPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2311
JBT0362	>50000		Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEM-NH2	2312
JBT0363	>50000		Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKE-NH2	2313
JBT0364	>50000		Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMAL-NH2	2314
JBT0365	>50000		Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALA-NH2	2315
JBT0366	>50000		Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALAR-NH2	2316
JBT0367	>50000		Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARL-NH2	2317
JBT0368	27346	G	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLY-NH2	2130
JBT0369	5107	F	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYY-NH2	2017
JBT0370	>50000		Ac-YASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2318
JBT0371	>50000		Ac-GYASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2319
JBT0660	2645	E	Ac-AGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2004

FIGURA 36

ID Objeto	CI50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0661	1383	E	Ac-SAYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2005
JBT0662	13759	G	Ac-SGAASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2131
JBT0664	2739	E	Ac-SGYAAFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2006
JBT0665	25704	G	Ac-SGYASAPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2132
JBT0666	915	D	Ac-SGYASFALAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2001
JBT0667	9314	F	Ac-SGYASFPAAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2018
JBT0669	33021	G	Ac-SGYASFPLAAQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2133
JBT0670	2506	E	Ac-SGYASFPLAVALHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2007
JBT0671	5836	F	Ac-SGYASFPLAVQAHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2019
JBT0672	38327	G	Ac-SGYASFPLAVQLAVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2134
JBT0673	16425	G	Ac-SGYASFPLAVQLHASKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2135
JBT0674	1173	E	Ac-SGYASFPLAVQLHVAKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2008
JBT0675	18317	G	Ac-SGYASFPLAVQLHVSARSKEMALARLYYKTS-NH2	2136
JBT0676	37412	G	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKASKEMALARLYYKTS-NH2	2137
JBT0677	1905	E	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRAKEMALARLYYKTS-NH2	2009
JBT0678	4071	E	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSAEMALARLYYKTS-NH2	2010
JBT0679	6196	F	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKAMALARLYYKTS-NH2	2020
JBT0680	20935	G	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEAALARLYYKTS-NH2	2138
JBT0682	10271	G	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMAAARLYYKTS-NH2	2139
JBT0684	4567	E	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALAALYYKTS-NH2	2011
JBT0685	9134	F	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARAYYKTS-NH2	2021
JBT0686	13474	G	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLAYKTS-NH2	2140
JBT0687	11783	G	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYAKTS-NH2	2141
JBT0688	4196	E	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYATS-NH2	2012
JBT0689	3127	E	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKAS-NH2	2013
JBT0690	3000	E	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTA-NH2	2014
JBT0788	16205	G	H-GSSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-OH	2142
JBT1579	2593	E	Ac-GYASFPLAVQLHVAKRSKEMA-NH2	2015
JBT1580	>50000		Ac-GYASFALSVQLHVSKRSKEMA-NH2	2320
JBT1581	>50000		Ac-GYASFALAVQLHVAKRSKEMA-NH2	2321
JBT1582	5841	F	Ac-GYASFPLAVQLHVMKRSKEMA-NH2	2022
JBT1583	>50000		Ac-GYASFALAVQLHVMKRSKEMA-NH2	2322

FIGURA 36

ID Objeto	CI50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1599	>50000		Ac-FPLAVQLHVSKRSKEMALA-NH2	2323
JBT1600	>50000		Ac-QLHVSKRSKEMALA-NH2	2324
JBT1601	>50000		Ac-SGYASFP-NH2	2325
JBT1602	>50000		Ac-LAVQLHVSKRSKEMALARL-NH2	2326
JBT1644			Ac-VYASFFLTVQLHVSKRSKEMA-NH2	2327
JBT1645			Ac-GYWSFPQAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2328
JBT1646			Ac-GYASFILAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2329
JBT1647			Ac-GYWSFYLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2330
JBT1648			Ac-SYASFFLAVQLHVSKRSEEMA-NH2	2331
JBT1649	10282	G	Ac-GYWSFPHAVWHHVSKRSKEMA-NH2	2143
JBT1650			Ac-GYASFILAVQLHHKRSKEMA-NH2	2332
JBT1651			Ac-GMASFFLARDLHWSKVFKEMA-NH2	2333
JBT1653			Ac-EYAQFWLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2334
JBT1654			Ac-GYASFPLIVQLHVSKRSKEMA-NH2	2335
JBT1655			Ac-GYASFPIHVQHHVSKRSKEMA-NH2	2336
JBT1656			Ac-GYASFALMVQLHVSKRSKEMA-NH2	2337
JBT1657			Ac-GYASFHQAVQRHVSKRSKEMA-NH2	2338
JBT1658			Ac-GYASFALMVQHHVSKRSKEMA-NH2	2339
JBT1659	14473	G	Ac-GYASFWQAVQLHVWKRSKEIA-NH2	2144
JBT1660	14063	G	Ac-GYASFPLIVWLHVSKRSKEMA-NH2	2145
JBT1661			Ac-GYASFSLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2340
JBT1662			Ac-GYHSFKLAVQLHVSKRSKEIA-NH2	2341
JBT1663	12912	G	Ac-GYASFWQAVQLHVSKRSKEIA-NH2	2146
JBT1664			Ac-GYASYVLAVQHHVSWRSWEMA-NH2	2342
JBT1665			Ac-HYHSLPKQVQLHVSKRSKEMA-NH2	2343
JBT1666			Ac-GYASFSLAVQLHVHKRSYEMA-NH2	2344
JBT1668			Ac-GYASFELLVQLHVSKRSKEMA-NH2	2345
JBT1669			Ac-SYSSFKLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2346
JBT1670			Ac-GYAWFPLNVWLHVHKRSHEMA-NH2	2347
JBT1671			Ac-GYASFWLSVQTHVSKRSKEMA-NH2	2348

FIGURA 36

ID Objeto	CI50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1672			Ac-GYASFPLMVQLHVIKRSKEMA-NH2	2349
JBT1673			Ac-GYWSFNLVVQLHVSKRSKEMA-NH2	2350
JBT1674			Ac-GYASFHLAVQLHVWKRSKEMA-NH2	2351
JBT1675			Ac-GYASFWLVVQLHVSKRSKEMA-NH2	2352
JBT1676			Ac-GYWSFPLAVQLHVWKRSWEMA-NH2	2353
JBT1677			Ac-GYASFPWYVQLHVSKRSKEMA-NH2	2354
JBT1678			Ac-GYTSFQLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2355
JBT1679			Ac-RYASFPLAVYLHVTKRSKEMA-NH2	2356
JBT1680			Ac-GYWSFPLAVQLHVSKRLKEMA-NH2	2357
JBT1681			Ac-GHASFQTAVQQHVSKRSKEMA-NH2	2358
JBT1682			Ac-FHVSKRSKEMA-NH2	2359
JBT1683			Ac-GYASFWHAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2360
JBT1684			Ac-GIASFILAVQLHVYKRSKEMA-NH2	2361
JBT1685			Ac-GYTSFMQAVQHHVSKRSKFIA-NH2	2362
JBT1686			Ac-HYHSFYLAVQLHVWERSYEMA-NH2	2363
JBT1687			Ac-GYASFWHAVQHHVTKRSREMA-NH2	2364
JBT1688			Ac-GYASFTLTVQLHVSKRSKEMA-NH2	2365
JBT1689			Ac-GYASFILTVQLHVSKRSKEMA-NH2	2366
JBT1690			Ac-GYASFWLAVQHHVSKRSKEMA-NH2	2367
JBT1691			Ac-GYASFILAVQHHVSKRSKEMA-NH2	2368
JBT1692			Ac-SYASFPPAVMLHVWKRSYEMA-NH2	2369
JBT1693			Ac-GYASFNLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2370
JBT1694			Ac-GYWSFNLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2371
JBT1695			Ac-GYASFHLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2372
JBT1696			Ac-GYASFWLAVQMHVWKRSKEMA-NH2	2373
JBT1697	8481	F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	223
JBT1698			Ac-GYASFSLAIQLHVSKRSKEMA-NH2	2374
JBT1858		F	Ac-AYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2024
JBT1859			Ac-GAASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2375
JBT1860		F	Ac-GYAAFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2025

FIGURA 36

ID Objeto	CI50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1861			Ac-GYASAPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2376
JBT1862			Ac-GYASHAWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2377
JBT1863		G	Ac-GYASFPAFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2147
JBT1864		F	Ac-GYASFPWAVQLHVHKRSWEMA-NH2	2026
JBT1865			Ac-GYASFPWFAQLHVHKRSWEMA-NH2	2378
JBT1866		F	Ac-GYASFPWFVALHVHKRSWEMA-NH2	2027
JBT1867		G	Ac-GYASFPWFVQAHVHKRSWEMA-NH2	2148
JBT1868			Ac-GYASFPWFVQLAVHKRSWEMA-NH2	2379
JBT1869		G	Ac-GYASHPWFVQLIIAIIKRSWEMA-NH2	2149
JBT1870		G	Ac-GYASFPWFVQLHVAKRSWEMA-NH2	2150
JBT1871			Ac-GYASFPWFVQLHVHARSWEMA-NH2	2380
JBT1872			Ac-GYASFPWFVQLHVHKASWEMA-NH2	2381
JBT1874			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSAEMA-NH2	2382
JBT1875		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWAMA-NH2	2151
JBT1876		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEAA-NH2	2152
JBT1877		F	Ac-CYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2028
JBT1878		F	Ac-GCASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2029
JBT1879		F	Ac-GYCSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2030
JBT1880		F	Ac-GYACFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2031
JBT1881		F	Ac-GYASCPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2032
JBT1882		G	Ac-GYASFCWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2153
JBT1883		F	Ac-GYASFPCFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2033
JBT1884		F	Ac-GYASFPWCVQLHVHKRSWEMA-NH2	2034
JBT1885		F	Ac-GYASFPWFCQLHVHKRSWEMA-NH2	2035
JBT1886		F	Ac-GYASFPWFVCLHVHKRSWEMA-NH2	2236
JBT1888		G	Ac-GYASFPWFVQLCVHKRSWEMA-NH2	2154
JBT1889		F	Ac-GYASFPWFVQLHCHKRSWEMA-NH2	2037
JBT1890		F	Ac-GYASFPWFVQLHVCKRSWEMA-NH2	2038
JBT1891			Ac-GYASFPWFVQLHVHCRSWEMA-NH2	2383
JBT1892			Ac-GYASFPWFVQLHVHKCSWEMA-NH2	2384

FIGURA 36

ID Objeto	CI50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1893		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRCWEMA-NH2	2039
JBT1894		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSCEMA-NH2	2040
JBT1895		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWCMA-NH2	2041
JBT1896		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWECA-NH2	2042
JBT1897		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMC-NH2	2043
JBT1898		F	Ac-DYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2044
JBT1899		G	Ac-GDASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2155
JBT1900		G	Ac-GYDSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2156
JBT1901		G	Ac-GYADFPWFVQLIVHKRSWEMA-NH2	2157
JBT1902		G	Ac-GYASDPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2158
JBT1903			Ac-GYASFDWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2385
JBT1904			Ac-GYASFPDFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2386
JBT1905			Ac-GYASFPWDVQLHVHKRSWEMA-NH2	2387
JBT1906			Ac-GYASFPWFDQLHVHKRSWEMA-NH2	2388
JBT1907			Ac-GYASFPWFVDLHVHKRSWEMA-NH2	2389
JBT1908			Ac-GYASFPWFVQDHVHKRSWEMA-NH2	2390
JBT1909			Ac-GYASFPWFVQLDVHKRSWEMA-NH2	2391
JBT1910			Ac-GYASFPWFVQLHDHKRSWEMA-NH2	2392
JBT1911			Ac-GYASFPWFVQLHVDKRSWEMA-NH2	2393
JBT1912			Ac-GYASFPWFVQLHVHDRSWEMA-NH2	2394
JBT1913			Ac-GYASFPWFVQLHVHKDSWEMA-NH2	2395
JBT1914			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRDWEMA-NH2	2396
JBT1915			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSDEMA-NH2	2397
JBT1916		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWDMA-NH2	2159
JBT1917			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEDA-NH2	2398
JBT1918			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMD-NH2	2399
JBT1920			Ac-GEASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2400
JBT1921		G	Ac-GYESFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2160
JBT1922		G	Ac-GYAEFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2161
JBT1923			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWFMA-NH2	2401

FIGURA 36

ID Objeto	CI50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1924			Ac-GYASFEWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2402
JBT1925			Ac-GYASFPEFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2403
JBT1926			Ac-GYASFPWEVQLHVHKRSWEMA-NH2	2404
JBT1927			Ac-GYASFPWFEQLHVHKRSWEMA-NH2	2405
JBT1928			Ac-GYASFPWFVELHVHKRSWEMA-NH2	2406
JBT1929			Ac-GYASFPWFVQEHVHKRSWEMA-NH2	2407
JBT1930			Ac-GYASFPWFVQLEVHKRSWEMA-NH2	2408
JBT1931			Ac-GYASFPWFVQLHEHKRSWEMA-NH2	2409
JBT1932			Ac-GYASFPWFVQLIVEKRSWEMA-NH2	2410
JBT1933			Ac-GYASFPWFVQLHVHERSWEMA-NH2	2411
JBT1934			Ac-GYASFPWFVQLHVHKESWEMA-NH2	2412
JBT1935			Ac-GYASFPWFVQLHVHKREWEMA-NH2	2413
JBT1936			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSEEMA-NH2	2414
JBT1937			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEFA-NH2	2415
JBT1938			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEME-NH2	2416
JBT1939		G	Ac-FYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2162
JBT1940		G	Ac-GFASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2163
JBT1941		G	Ac-GYFSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2164
JBT1942		G	Ac-GYAFFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2165
JBT1943			Ac-GYASFWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2417
JBT1944		G	Ac-GYASFPFFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2166
JBT1945		G	Ac-GYASFPWFFQLHVHKRSWEMA-NH2	2167
JBT1946		G	Ac-GYASFPWFVFLHVHKRSWEMA-NH2	2168
JBT1948			Ac-GYASFPWFVQLFVHKRSWEMA-NH2	2418
JBT1949		G	Ac-GYASFPWFVQLHFHKRSWEMA-NH2	2169
JBT1950		F	Ac-GYASFPWFVQLHVFKRSWEMA-NH2	2045
JBT1951			Ac-GYASFPWFVQLHVHFRSWEMA-NH2	2419
JBT1952		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKFSWEMA-NH2	2170
JBT1953		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRFWEMA-NH2	2171
JBT1954		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSFEMA-NH2	2172

FIGURA 36

ID Objeto	CI50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1955		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWFMA-NH2	2173
JBT1956		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEFA-NH2	2174
JBT1959		F	Ac-GYGSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2046
JBT1960		F	Ac-GYAGFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2047
JBT1961		G	Ac-GYASGPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2175
JBT1962			Ac-GYASFGWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2420
JBT1963		G	Ac-GYASFPGFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2176
JBT1964		G	Ac-GYASFPWGVQLHVHKRSWEMA-NH2	2177
JBT1965		G	Ac-GYASFPWFGQLHVHKRSWEMA-NH2	2178
JBT1966		G	Ac-GYASFPWFVGLHVHKRSWEMA-NH2	2179
JBT1967		G	Ac-GYASFPWFVQGHVHKRSWEMA-NH2	2180
JBT1968			Ac-GYASFPWFVQLGVHKRSWEMA-NH2	2421
JBT1969		G	Ac-GYASFPWFVQLHGHKRSWEMA-NH2	2181
JBT1970		G	Ac-GYASFPWFVQLHVGKRSWEMA-NH2	2182
JBT1971			Ac-GYASFPWFVQLHVHGRSWEMA-NH2	2422
JBT1972			Ac-GYASFPWFVQLHVHKGSWEMA-NH2	2423
JBT1973		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRGWEMA-NH2	2048
JBT1974			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSGEMA-NH2	2424
JBT1975		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWGMA-NH2	2183
JBT1976		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEGA-NH2	2184
JBT1979		G	Ac-GHASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2185
JBT1980		F	Ac-GYHSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2049
JBT1981		F	Ac-GYAHFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2050
JBT1982		F	Ac-GYASHPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2051
JBT1984		G	Ac-GYASFPHFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2186
JBT1985		F	Ac-GYASFPWHVQLHVHKRSWEMA-NH2	2052
JBT1986		G	Ac-GYASFPWFHQLHVHKRSWEMA-NH2	2187
JBT1987		G	Ac-GYASFPWFVHLHVHKRSWEMA-NH2	2188
JBT1989		G	Ac-GYASFPWFVQLHHHKRSWEMA-NH2	2189
JBT1990			Ac-GYASFPWFVQLHVHHRSWEMA-NH2	2425

FIGURA 36

ID Objeto	CI50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1991			Ac-GYASFPWFVQLHVHKHSWEMA-NH2	2426
JBT1993			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSHEMA-NH2	2427
JBT1994		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWHMA-NH2	2053
JBT1995		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEHA-NH2	2190
JBT1996		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWFMH-NH2	2054
JBT1997		G	Ac-IYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2191
JBT1999		F	Ac-GYISFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2055
JBT2000		F	Ac-GYAIFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2056
JBT2001		G	Ac-GYASIPWFVQLIVIIKRSWEMA-NH2	2192
JBT2002			Ac-GYASFIWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2428
JBT2003		G	Ac-GYASFPIFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2193
JBT2005		G	Ac-GYASFPWFIQLHVHKRSWEMA-NH2	2194
JBT2006		G	Ac-GYASFPWFVILHVHKRSWEMA-NH2	2195
JBT2007		F	Ac-GYASFPWFVQIHVHKRSWEMA-NH2	2057
JBT2008		G	Ac-GYASFPWFVQLIVHKRSWEMA-NH2	2196
JBT2010		F	Ac-GYASFPWFVQLHVIKRSWEMA-NH2	2058
JBT2011			Ac-GYASFPWFVQLHVHIRSWEMA-NH2	2429
JBT2012			Ac-GYASFPWFVQLHVHKISWEMA-NH2	2430
JBT2013		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRIWEMA-NH2	2059
JBT2014		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSIEMA-NH2	2060
JBT2017		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWFMI-NH2	2061
JBT2018		F	Ac-KYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2062
JBT2019		F	Ac-GKASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2063
JBT2020		F	Ac-GYKSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2064
JBT2021		I	Ac-GYAKFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2065
JBT2022		F	Ac-GYASKPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2066
JBT2023		G	Ac-GYASFKWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2197
JBT2024		G	Ac-GYASFPKFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2198
JBT2025		F	Ac-GYASFPWKVQLHVHKRSWEMA-NH2	2067
JBT2027		F	Ac-GYASFPWFVKLHVHKRSWEMA-NH2	2068

FIGURA 36

ID Objeto	CI50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT2028		F	Ac-GYASFPWFVQKHVHKRSWEMA-NH2	2069
JBT2029		G	Ac-GYASHPWFVQLKVHKRSWEMA-NH2	2199
JBT2030		F	Ac-GYASFPWFVQLHKHKRSWEMA-NH2	2070
JBT2032			Ac-GYASFPWFVQLHVHKKSWEMA-NH2	2431
JBT2033		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRKWEMA-NH2	2071
JBT2034		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSKEMA-NH2	2200
JBT2035		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWKMA-NH2	2072
JBT2036		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEKA-NH2	2201
JBT2037		F	Ac-GYASHPWFVQLHVHKRSWEMK-NH2	2073
JBT2038		F	Ac-LYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2074
JBT2040		F	Ac-GYLSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2075
JBT2041		F	Ac-GYALFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2076
JBT2042		G	Ac-GYASLPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2202
JBT2043			Ac-GYASFLWFVQLHVHKRSWFMA-NH2	2432
JBT2044		G	Ac-GYASFPLFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2203
JBT2045		G	Ac-GYASFPWLVQLHVHKRSWEMA-NH2	2204
JBT2046		G	Ac-GYASFPWFLQLHVHKRSWEMA-NH2	2205
JBT2047		F	Ac-GYASHPWFVLLHVHKRSWEMA-NH2	2077
JBT2048		G	Ac-GYASFPWFVQLLVHKRSWEMA-NH2	2206
JBT2049		G	Ac-GYASFPWFVQLHLHKRSWEMA-NH2	2207
JBT2050		G	Ac-GYASFPWFVQLHVLKRSWFMA-NH2	2208
JBT2051			Ac-GYASFPWFVQLHVHLRSWEMA-NH2	2433
JBT2052			Ac-GYASFPWFVQLHVHKLSWFMA-NH2	2434
JBT2053		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRLWEMA-NH2	2078
JBT2054		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSLEMA-NH2	2209
JBT2055		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWLMA-NH2	2210
JBT2056		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWELA-NH2	2211
JBT2057		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEML-NH2	2079
JBT2058		F	Ac-MYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2080
JBT2059		G	Ac-GMASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2212

FIGURA 36

ID Objeto	CI50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT2060		F	Ac-GYMSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2081
JBT2061		F	Ac-GYAMFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2082
JBT2062		G	Ac-GYASMPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2213
JBT2063			Ac-GYASFMWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2435
JBT2064			Ac-GYASFPMFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2436
JBT2065		G	Ac-GYASFPWMVQLHVHKRSWEMA-NH2	2214
JBT2066		G	Ac-GYASFPWFMQLHVHKRSWEMA-NH2	2215
JBT2067		G	Ac-GYASFPWFVMLHVHKRSWEMA-NH2	2216
JBT2068		F	Ac-GYASFPWFVQMHVHKRSWEMA-NH2	2083
JBT2069			Ac-GYASFPWFVQLMVHKRSWEMA-NH2	2437
JBT2070		G	Ac-GYASFPWFVQLHMHKRSWEMA-NH2	2217
JBT2071		G	Ac-GYASFPWFVQLHVMKRSWEMA-NH2	2218
JBT2072			Ac-GYASFPWFVQLHVHMRSWEMA-NH2	2438
JBT2073			Ac-GYASFPWFVQLHVHKMSWEMA-NH2	2439
JBT2075		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSMEMA-NH2	2219
JBT2076			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWMMA-NH2	2440
JBT2077		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMM-NH2	2084
JBT2078		F	Ac-NYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2085
JBT2079		G	Ac-GNASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2220
JBT2080		G	Ac-GYNSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2221
JBT2081		F	Ac-GYANFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2086
JBT2082		G	Ac-GYASNPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2222
JBT2083			Ac-GYASFNWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2441
JBT2084		G	Ac-GYASFPNFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2223
JBT2085		G	Ac-GYASFPWNVQLHVHKRSWEMA-NH2	2224
JBT2086			Ac-GYASFPWFNQLHVHKRSWEMA-NH2	2442
JBT2087		G	Ac-GYASFPWFVNLHVHKRSWEMA-NH2	2225
JBT2088		G	Ac-GYASFPWFVQNHVHKRSWEMA-NH2	2226
JBT2089			Ac-GYASFPWFVQLNVHKRSWEMA-NH2	2443
JBT2090			Ac-GYASFPWFVQLHNHKRSWEMA-NH2	2444

FIGURA 36

ID Objeto	CI50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT2091		G	Ac-GYASFPWFVQLHVNKRSWEMA-NH2	2227
JBT2092			Ac-GYASFPWFVQLHVHNRSWEMA-NH2	2445
JBT2093			Ac-GYASFPWFVQLHVHKNSWEMA-NH2	2446
JBT2094		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRNWEMA-NH2	2087
JBT2095			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSNEMA-NH2	2447
JBT2096		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWNMA-NH2	2228
JBT2097		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWENA-NH2	2229
JBT2098		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMN-NH2	2088
JBT2099		F	Ac-PYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2089
JBT2100		G	Ac-GPASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2230
JBT2101		G	Ac-GYPSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2231
JBT2103		G	Ac-GYASPPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2232
JBT2104			Ac-GYASFPPFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2448
JBT2105		G	Ac-GYASFPWPVQLHVHKRSWEMA-NH2	2233
JBT2106			Ac-GYASFPWFPQLHVHKRSWEMA-NH2	2449
JBT2107		G	Ac-GYASFPWFVPLHVHKRSWEMA-NH2	2234
JBT2108			Ac-GYASFPWFVQPHVHKRSWEMA-NH2	2450
JBT2109			Ac-GYASFPWFVQLPVHKRSWEMA-NH2	2451
JBT2110			Ac-GYASFPWFVQLHPHKRSWEMA-NH2	2452
JBT2111			Ac-GYASFPWFVQLHVPKRSWEMA-NH2	2453
JBT2112			Ac-GYASFPWFVQLHVHPRSWEMA-NH2	2454
JBT2113			Ac-GYASFPWFVQLHVHKPSWEMA-NH2	2455
JBT2114			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRPWEMA-NH2	2456
JBT2115			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSPEMA-NH2	2457
JBT2116		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWPMA-NH2	2235
JBT2118		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMP-NH2	2236
JBT2119		G	Ac-QYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2237
JBT2120			Ac-GQASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2458
JBT2121		G	Ac-GYQSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2238
JBT2122		G	Ac-GYAQFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2239

FIGURA 36

ID Objeto	CI50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT2123		G	Ac-GYASQPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2240
JBT2124			Ac-GYASHQWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2459
JBT2125			Ac-GYASFPQFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2460
JBT2126		G	Ac-GYASFPWQVQLHVHKRSWEMA-NH2	2241
JBT2127			Ac-GYASFPWFQQLHVHKRSWEMA-NH2	2461
JBT2128		G	Ac-GYASFPWFVQQHVHKRSWEMA-NH2	2242
JBT2129			Ac-GYASFPWFVQLQVHKRSWEMA-NH2	2462
JBT2130			Ac-GYASFPWFVQLHQHKRSWEMA-NH2	2463
JBT2131		G	Ac-GYASHPWFVQLIVQKRSWEMA-NH2	2243
JBT2132			Ac-GYASFPWFVQLHVHQRSWEMA-NH2	2464
JBT2133			Ac-GYASFPWFVQLHVHKQSWEMA-NH2	2465
JBT2134		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRQWEMA-NH2	2090
JBT2135		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSQEMA-NH2	2244
JBT2136		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWQMA-NH2	2245
JBT2137		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEQA-NH2	2246
JBT2138		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMQ-NH2	2091
JBT2139		F	Ac-RYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2092
JBT2140		F	Ac-GRASHPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2093
JBT2141		F	Ac-GYRSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2094
JBT2142		F	Ac-GYARFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2095
JBT2143		F	Ac-GYASRPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2096
JBT2144		G	Ac-GYASFRWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2247
JBT2145		F	Ac-GYASFPRFVQLHVHKRSWFMA-NH2	2097
JBT2146		F	Ac-GYASFPWRVQLHVHKRSWEMA-NH2	2098
JBT2147		F	Ac-GYASFPWTRQLHVHKRSWEMA-NH2	2099
JBT2148		F	Ac-GYASFPWFVRLHVHKRSWEMA-NH2	2100
JBT2149		F	Ac-GYASFPWFVQRHVHKRSWEMA-NH2	2101
JBT2150		G	Ac-GYASFPWFVQLRVHKRSWEMA-NH2	2248
JBT2151		F	Ac-GYASFPWFVQLHRHKRSWEMA-NH2	2102
JBT2152		F	Ac-GYASFPWFVQLHVRKRSWEMA-NH2	2103

FIGURA 36

ID Objeto	CI50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT2153		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHRRSWEMA-NH2	2104
JBT2154		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRRWEMA-NH2	2105
JBT2155		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSREMA-NH2	2106
JBT2156		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWRMA-NH2	2107
JBT2157		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWERA-NH2	2249
JBT2158		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMR-NH2	2108
JBT2159		F	Ac-SYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2109
JBT2160		G	Ac-GSASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2250
JBT2161		F	Ac-GYSSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2110
JBT2162		G	Ac-GYASSPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2251
JBT2163			Ac-GYASFSWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2466
JBT2164		G	Ac-GYASFPSFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2252
JBT2165		G	Ac-GYASFPWSVQLHVHKRSWEMA-NH2	2253
JBT2166		G	Ac-GYASFPWFSQLHVHKRSWEMA-NH2	2254
JBT2167		F	Ac-GYASFPWFVSLHVHKRSWEMA-NH2	2111
JBT2168		G	Ac-GYASFPWFVQSHVHKRSWEMA-NH2	2255
JBT2169			Ac-GYASFPWFVQLSVHKRSWEMA-NH2	2467
JBT2170		G	Ac-GYASFPWFVQLHSHKRSWEMA-NH2	2256
JBT2171		G	Ac-GYASFPWFVQLHVSKRSWEMA-NH2	2257
JBT2172			Ac-GYASFPWFVQLHVHSRSWEMA-NH2	2468
JBT2173			Ac-GYASFPWFVQLHVHKSSWEMA-NH2	2469
JBT2174			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSSEMA-NH2	2470
JBT2175			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWSMA-NH2	2471
JBT2176			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWESA-NH2	2472
JBT2177			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMS-NH2	2473
JBT2178		F	Ac-TYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2112
JBT2179		G	Ac-GTASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2258
JBT2180		F	Ac-GYTSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2113
JBT2181		F	Ac-GYATFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2114
JBT2182		G	Ac-GYASTPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2259

ES 2 621 809 T3

FIGURA 36

ID Objeto	CI50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT2183			Ac-GYASFTWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2474
JBT2184		G	Ac-GYASHPIFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2260
JBT2185		G	Ac-GYASFPWTVQLHVHKRSWEMA-NH2	2261
JBT2186		G	Ac-GYASFPWFTQLHVHKRSWEMA-NH2	2262
JBT2187		G	Ac-GYASFPWFVTLHVHKRSWEMA-NH2	2263
JBT2188		G	Ac-GYASFPWFVQTHVHKRSWEMA-NH2	2264
JBT2189			Ac-GYASFPWFVQLTVHKRSWEMA-NH2	2475
JBT2190			Ac-GYASFPWFVQLHTHKRSWEMA-NH2	2476
JBT2191		G	Ac-GYASHPWFVQLIVTKRSWEMA-NH2	2265
JBT2192			Ac-GYASFPWFVQLHVHTRSWEMA-NH2	2477
JBT2193			Ac-GYASFPWFVQLHVHKTSWEMA-NH2	2478
JBT2194		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRTWEMA-NH2	2115
JBT2195			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSTEMA-NH2	2479
JBT2196			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWTMA-NH2	2480
JBT2197			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWETA-NH2	2481
JBT2198		G	Ac-GYASFPWTVQLHVHKRSWEMT-NH2	2266
JBT2199			Ac-VYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2482
JBT2200			Ac-GVASHPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2483
JBT2201			Ac-GYVSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2484
JBT2202		G	Ac-GYAVFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2267
JBT2203		G	Ac-GYASVPWFVQLHVHKRSWFMA-NH2	2268
JBT2204			Ac-GYASFVWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2485
JBT2205			Ac-GYASFPVFVQLHVHKRSWFMA-NH2	2486
JBT2206		F	Ac-GYASFPWVVQLHVHKRSWEMA-NH2	2116
JBT2207		G	Ac-GYASFPWTVVLHVHKRSWEMA-NH2	2269
JBT2208		F	Ac-GYASFPWFVQVHVHKRSWEMA-NH2	2117
JBT2209			Ac-GYASFPWFVQLVVHKRSWEMA-NH2	2487
JBT2210		G	Ac-GYASFPWFVQLHVVKRSWEMA-NH2	2270
JBT2211			Ac-GYASFPWFVQLHVHVRSWEMA-NH2	2488
JBT2212			Ac-GYASFPWFVQLHVHKVSWFMA-NH2	2489

FIGURA 36

ID Objeto	CI50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT2213		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRVWEMA-NH2	2118
JBT2214		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSVEMA-NH2	2271
JBT2215		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWVMA-NH2	2272
JBT2216		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEVA-NH2	2273
JBT2217		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMV-NH2	2119
JBT2218		G	Ac-WYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2274
JBT2219		F	Ac-GWASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2120
JBT2220		F	Ac-GYWSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2121
JBT2221		G	Ac-GYAWFPWFVQLIVHKRSWEMA-NH2	2275
JBT2222		F	Ac-GYASWPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2122
JBT2223			Ac-GYASFWWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2490
JBT2224		F	Ac-GYASFPWWVQLHVHKRSWEMA-NH2	2123
JBT2225		G	Ac-GYASFPWFWQLHVHKRSWEMA-NH2	2276
JBT2226		G	Ac-GYASFPWFVWLHVHKRSWEMA-NH2	2277
JBT2227		F	Ac-GYASFPWFVQWHVHKRSWEMA-NH2	2124
JBT2228			Ac-GYASFPWFVQLWVHKRSWEMA-NH2	2491
JBT2229		G	Ac-GYASFPWFVQLHWHKRSWEMA-NH2	2278
JBT2230		G	Ac-GYASFPWFVQLHVWKRSWEMA-NH2	2279
JBT2231			Ac-GYASFPWFVQLHVHWRSWEMA-NH2	2492
JBT2232			Ac-GYASFPWFVQLHVHKWSWEMA-NH2	2493
JBT2233		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRWWEMA-NH2	2280
JBT2234		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWWMA-NH2	2281
JBT2235		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWFWA-NH2	2282
JBT2236		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMW-NH2	2125
JBT2238		G	Ac-GYYSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2283
JBT2239		G	Ac-GYAYFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2284
JBT2240		G	Ac-GYASYPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2285
JBT2241			Ac-GYASFYWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2494
JBT2242		G	Ac-GYASFPYFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2286
JBT2243		F	Ac-GYASFPWYVQLHVHKRSWEMA-NH2	2126

FIGURA 36

ID Objeto	CI50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT2244		G	Ac-GYASFPWFYQLHVHKRSWEMA-NH2	2287
JBT2245		G	Ac-GYASFPWFVYLHVHKRSWEMA-NH2	2288
JBT2246		G	Ac-GYASFPWFVQYHVHKRSWEMA-NH2	2289
JBT2247			Ac-GYASFPWFVQLYVHKRSWEMA-NH2	2495
JBT2248		G	Ac-GYASFPWFVQLHYHKRSWEMA-NH2	2290
JBT2249		G	Ac-GYASFPWFVQLHVYKRSWEMA-NH2	2291
JBT2250			Ac-GYASFPWFVQLHVHYRSWEMA-NH2	2496
JBT2251			Ac-GYASFPWFVQLHVHKYSWEMA-NH2	2497
JBT2252		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRYWEMA-NH2	2292
JBT2253		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSYEMA-NH2	2293
JBT2254		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWYMA-NH2	2294
JBT2255		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEYA-NH2	2295
JBT2256		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMY-NH2	2296

FIGURA 37

ID Objeto	CE50[nM]		Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0126	55,6868		Biotinil -*Tds*-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2498

FIGURA 38

ID Objeto	CI50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0049	ND		Ac-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-NH2	3025
JBT0050	2745	E	Ac-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2	3047
JBT0101	251	D	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2	3036
JBT0129	ND		Ac-SGRGJCTKVIVFTFRHNKLJGYERRYNCJTS-NH2	3026
JBT0176*	39444	G	Ac-KKVGSVTRWSMYGPIFIKFTWTLFQPVGWDHKK-NH2	3056
JBT0177*	>50000		Ac-KKLTGDWTYFWSKVIWGPGVIERQMPVSTFHKK-NH2	3065
JBT0178	72	B	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTKK-NH2	3028
JBT0179	>50000		Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLKK-NH2	3066
JBT0180	>50000		Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVKK-NH2	3067
JBT0181	>50000		Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKKK-NH2	3068
JBT0182	351	D	Ac-KKGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2	3037
JBT0183	>50000		Ac-KKQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2	3069
JBT0184	>50000		Ac-KKPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2	3070
JBT0185	45487	G	Ac-KKFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2	3057
JBT0186	>50000		Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGKK-NH2	3071
JBT0187	>50000		Ac-KKWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIKK-NH2	3072
JBT0188	25532	G	Ac-KKHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFKK-NH2	3058
JBT0189	35115	G	Ac-KKYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2	3059
JBT0190	100	C	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2	3031
JBT0191*	8935	F	Ac-MLGVLMRGISALTGDYTARFEFYLNKQTFN-NH2	3054
JBT0193	>50000		Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFKK-NH2	3073
JBT0194	>50000		Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQKK-NH2	3074
JBT0195	>50000		Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYKK-NH2	3075
JBT0196	3457	E	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMKK-NH2	3048
JBT0197	>50000		Ac-KKTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2	3076
JBT0198	>50000		Ac-KKDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2	3077
JBT0199	>50000		Ac-KKLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2	3078
JBT0200	>50000		Ac-KKFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2	3079
JBT0201	>50000		Ac-KKLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRKK-NH2	3080
JBT0202	>50000		Ac-KKLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTKK-NH2	3081
JBT0203	>50000		Ac-KKYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2	3082

FIGURA 38

ID Objeto	CI50 Media [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0204	25693	G	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGKK-NH2	3060
JBT0205	72	B	Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2	3029
JBT0206*	3594	E	Ac-TNYTGSEKCIRFVTRRYLGVRINCFHKGS-NH2	3049
JBT0207*	4316	E	Ac-TRNVVRRYECFGSTGCIKYFHHSRTGLNK-NH2	3050
JBT0208	ND		Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNKK-NH2	3027
JBT0209	4756	E	Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERKK-NH2	3051
JBT0210	20471	G	Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGKK-NH2	3061
JBT0211	211	C	Ac-KKGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2	3032
JBT0212	117	C	Ac-KKKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2	3033
JBT0213	>50000		Ac-KKVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2	3083
JBT0214	2277	E	Ac-KKGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYKK-NH2	3052
JBT0215	6146	F	Ac-KKGCTKVIVFTFRHNKLIGYERKK-NH2	3055
JBT0216	2123	E	Ac-KKCTKVIVFTFRHNKLIGYERRKK-NH2	3053
JBT0217	47024	G	Ac-KKTKVIVFTFRHNKLIGYERRYKK-NH2	3062
JBT0218	32865	G	Ac-KKKVIVFTFRHNKLIGYERRYNKK-NH2	3063
JBT0219	78	B	Ac-KKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCKK-NH2	3030
JBT0220	31914	G	Ac-KKIVFTFRHNKLIGYERRYNCTKK-NH2	3064
JBT0344	629	D	Ac-TFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKF-NH2	3038
JBT0345	271	D	Ac-FVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKF-NH2	3039
JBT0346	214	C	Ac-VDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKF-NH2	3034
JBT0347	434	D	Ac-TFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLK-NH2	3040
JBT0348	>5000		Ac-TFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQ-NH2	3084
JBT0349	552	D	Ac-GCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2	3041
JBT0350	527	D	Ac-CTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2	3042
JBT0351	948	D	Ac-TKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2	3043
JBT0352	848	D	Ac-GCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCT-NH2	3044
JBT0353	668	D	Ac-GCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNC-NH2	3045
JBT0357	125	C	Ac-KKGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGKK-NH2	3035
JBT0358	802	D	Ac-KKGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFKK-NH2	3046

FIGURA 39

ID Objeto	CE50 [nM]	Nombre Objeto	SEQ ID NO:
JBT0052	2,8	Biotinil -Ttds-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2	3004
JBT0053	50,3	Biotinil -Ttds-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-NH2	3006
JBT0054	2,1	Biotinil -Ttds-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2	3002
JBT0057	>5000	Ac-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-Ttds- Lisin (biotin)-NH2	3018
JBT0058	2,4	Ac-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-Ttds- Lisin (biotin)-NH2	3003
JBT0103	4,8	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTS-Ttds-KK- Lisin (biotin)-NH2	3005
JBT0105	>10000	Biotinil -Ttds-SGQFWHGLLLPKGIVLNWTLKPWWMIGAFTS-NH2	3015
JBT0106	>10000	Ac-SGQFWHGLLLPKGIVLNWTLKPWWMIGAFTS-Ttds- Lisin (biotin)-NH2	3016
JBT0113	458,7	Biotinil -Ttds-LSLVGSFAVLCA-NH2	3007
JBT0117	>50000	Biotinil -Ttds-SGRFTTRLWYFSWDRLPWYMPFKQYVLSSTS-NH2	3019
JBT0118	>50000	Biotinil -Ttds-SGSYQWWARPYRMWFGLPYWNQRVIFPWNTS-NH2	3020
JBT0128	>5000	Ac-Ttds-SGRVSYYWGVKWSQQMPMSWWPDTWYTFDTS-NH2	3017
JBT0130	1,2	Biotinil -Ttds-SGRG[CTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNC]TS-NH2	3001
JBT0135	>50000	Biotinil -Ttds-LLYFLTIGNMGMYAAQLKFR-NH2	3021
JBT0136	16461,9	Biotinil -Ttds-LYFLTIGNMGMYAAQLKFRT-NH2	3014
JBT0137	4120,3	Biotinil -Ttds-YFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-NH2	3013
JBT0138	2354,6	Biotinil -Ttds-YFLTIGNMGMYAAQLKFR-NH2	3012
JBT0139	755,5	Biotinil -Ttds-GRGCTKVIVFTFRHNKLIGY-NH2	3008
JBT0140	924,0	Biotin-Ttds-GCTKVIVFTFRHNKLIGYER-NH2	3010
JBT0141	800,3	Biotin-Ttds-CTKVIVFTFRHNKLIGYERR-NH2	3009
JBT0142	>50000	Biotinil -Ttds-TKVIVFTFRHNKLIGYERRY-NH2	3022
JBT0143	4229,9	Biotinil -Ttds-KVIVFTFRHNKLIGYERRYN-NH2	3023
JBT0144	1327,0	Biotin-Ttds-VIVFTFRHNKLIGYERRYNC-NH2	3011
JBT0145	650,9	Biotin-Ttds-VIVFTFRHNKLIGYER-NH2	3024

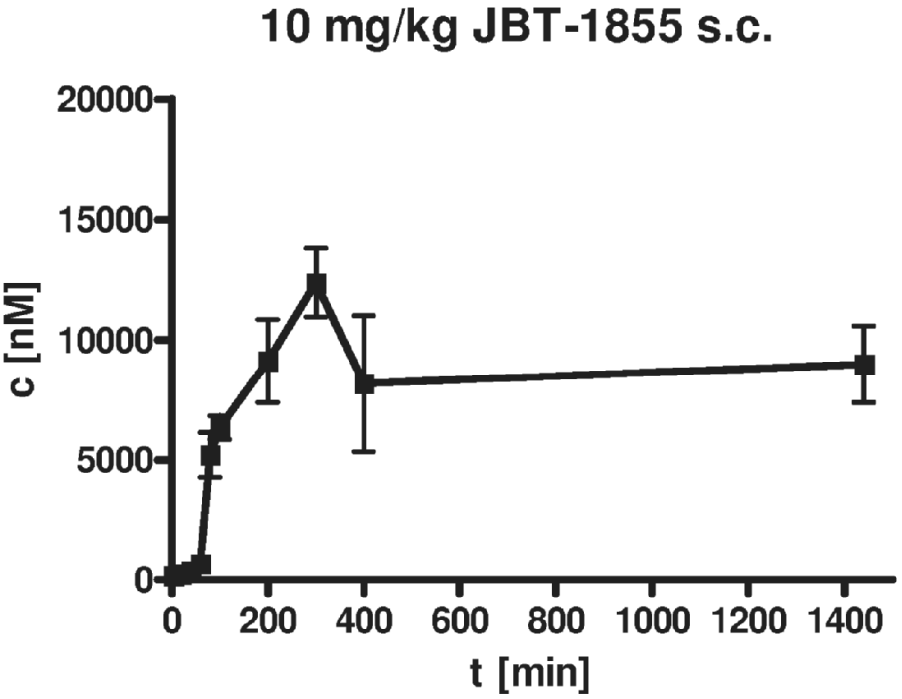

10 mg/kg JBT-1855 s.c.
c [nM]
20000
15000
10000
5000
0
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
t [min]

FIGURA 40

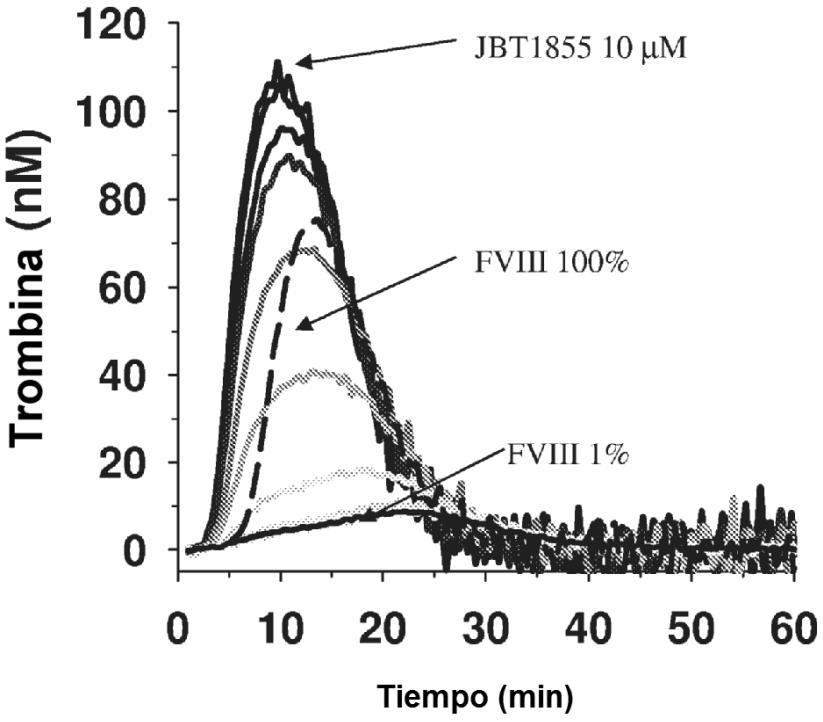

120
100
80
60
40
20
0
Trombina (nM)
JBT1855 10 µM
FVIII 100%
FVIII 1%
0
10
20
30
40
50
60
Tiempo (min)

FIGURA 41

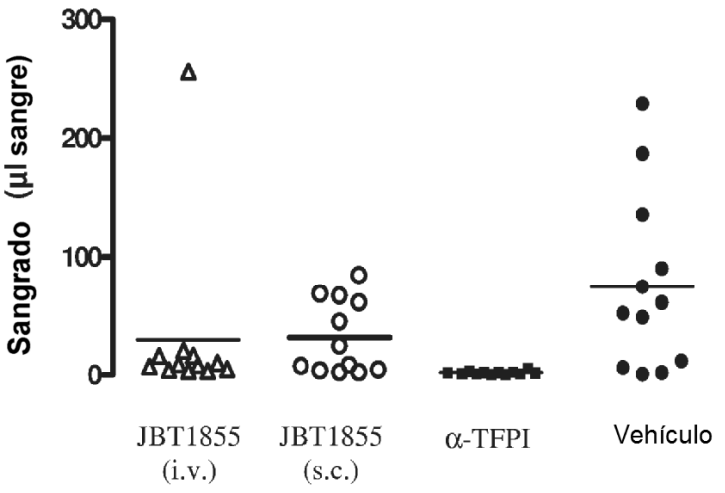

Eficiencia en modelo de ratón por sangrado de corte de uña
Sangrado (µl sangre)
300
200
100
0
JBT1855 (i.v.)
JBT1855 (s.c.)
α-TFPI
Vehículo

FIGURA 42

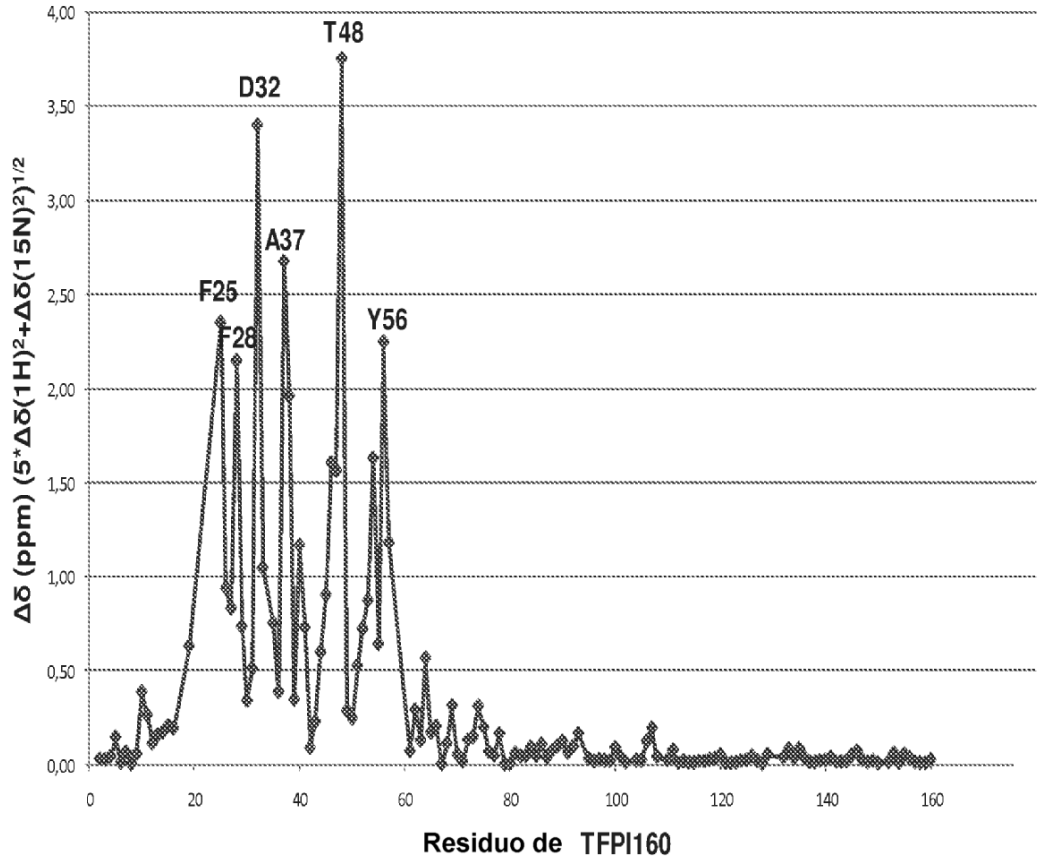

T48
D32
A37
F25
F28
Y56
Δδ (ppm) (5*Δδ(1H)²+Δδ(15N)²)^1/2
Residuo de TFPI160
4,00
3,50
3,00
2,50
2,00
1,50
1,00
0,50
0,00
0
20
40
60
80
100
120
140
160

FIGURA 43

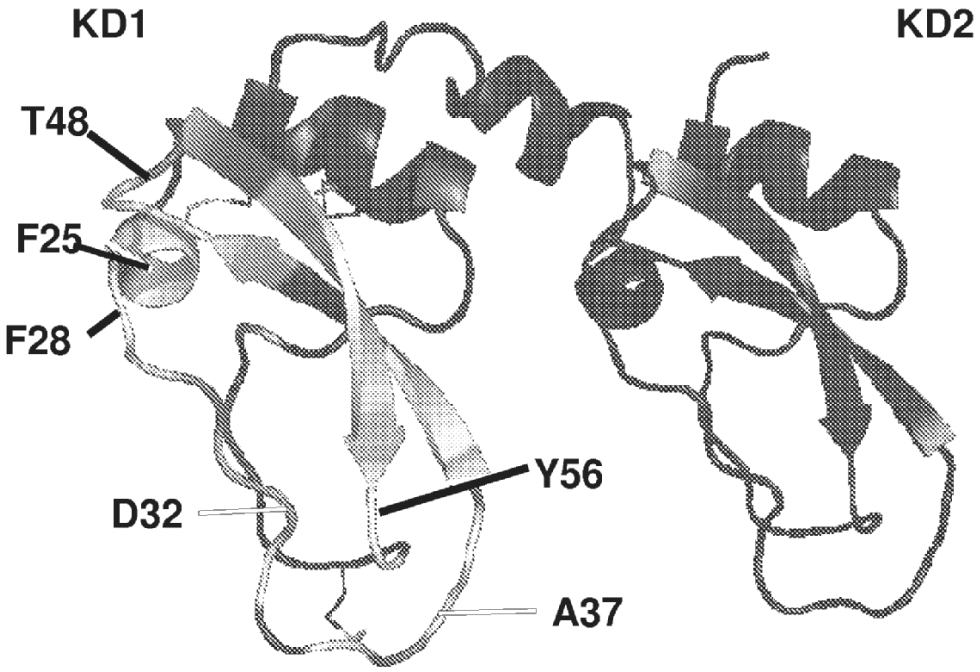


FIGURA 44

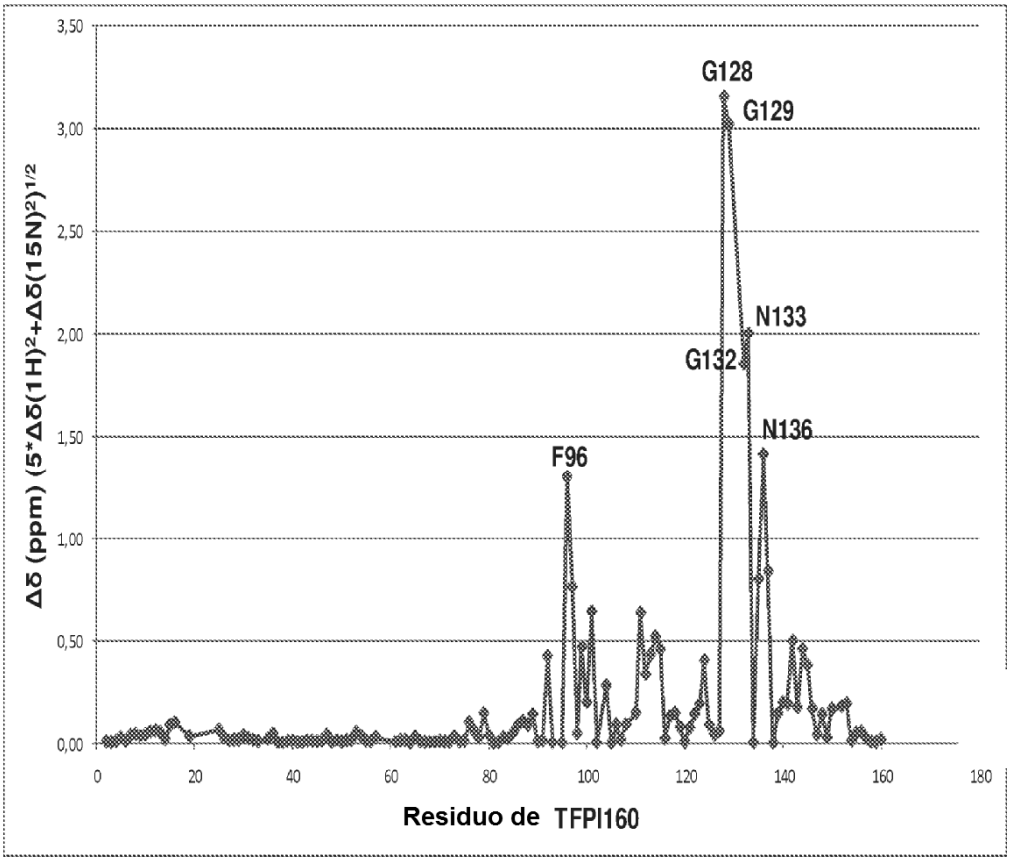

3,50
3,00
2,50
2,00
1,50
1,00
0,50
0,00
Δδ (ppm) (5*Δδ(1H)²+Δδ(15N)²)¹/²
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
Residuo de TFPI160
G128
G129
N133
G132
N136
F96

FIGURA 45

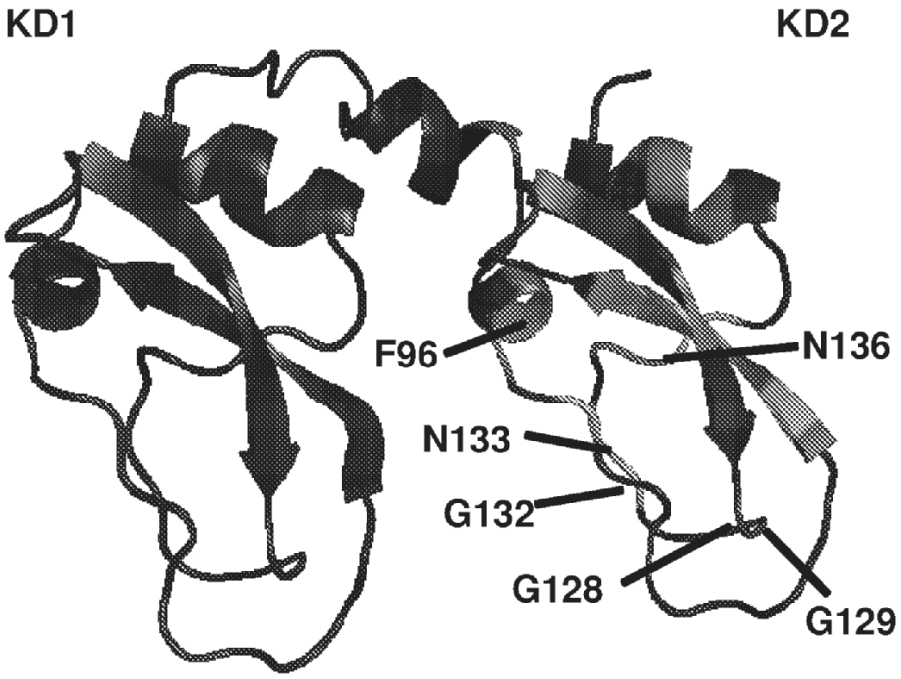


FIGURA 46

	C	CA	CB	H	N
S1	174,9	58,60	-	-	-
G2	173,8	45,18	-	8,447	110,7
Y3	175,6	57,86	38,68	8,116	120,3
A4iso	177,0	52,26	-	8,307	126,1
A4	177,1	52,36	-	8,282	125,9
S5	173,6	58,07	63,54	8,091	115,0
S5iso	-	58,16	-	8,151	115,3
F6	-	55,75	38,85	8,220	122,8
F6iso	-	-	-	8,146	122,6
P7	176,8	63,24	-	-	-
P7iso	175,9	62,53	-	-	-
L8iso	177,3	55,43	-	8,467	123,1
L8	177,4	55,31	42,28	8,354	122,4
A9iso	177,6	52,34	-	8,406	125,4
A9	178,0	52,74	19,15	8,350	124,8
V10	176,3	62,62	32,70	8,082	119,5
V10iso	176,1	62,34	-	8,149	120,0
Q11iso	175,7	55,52	-	8,511	124,6
Q11	176,0	55,88	29,17	8,453	124,0
L12	177,2	55,48	42,23	8,372	123,6
L12iso	-	-	-	8,370	124,2
H13	175,5	56,53	30,30	8,381	120,7
V14	176,3	62,74	32,70	8,142	122,4
S15	174,9	58,71	-	8,570	119,8
K16	177,2	57,38	-	8,531	123,8
R17	177,1	56,86	-	8,351	121,2
S18	175,7	59,62	-	8,330	117,1
K19	177,7	57,91	-	8,435	123,5
E20	178,0	57,92	29,74	8,404	120,6
M21	177,0	56,54	32,63	8,333	120,7
A22	178,9	53,59	18,57	8,164	123,9
L23	177,9	55,94	42,12	8,053	120,3
A24	178,3	53,27	18,79	8,048	123,2
R25	176,5	56,61	30,39	8,008	118,6
L26	177,1	55,50	42,17	7,946	121,8
Y27	175,3	57,84	38,73	8,010	119,5
Y28	175,1	57,66	38,75	7,940	121,5
K29	176,3	56,17	33,20	8,187	123,6
T30	173,9	61,74	69,80	8,316	115,8
S31	-	59,99	64,51	8,012	123,2

FIGURA 47

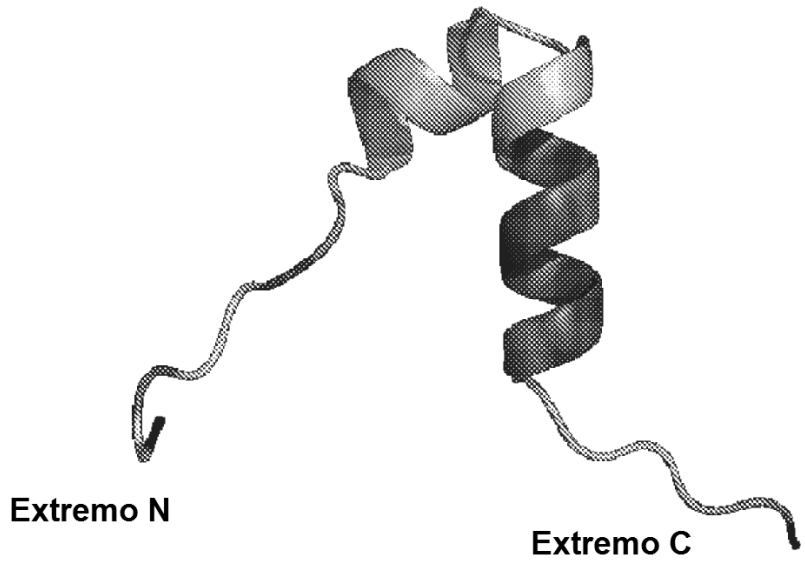


FIGURA 48

	C	CA	H	N
S1	-	61,76	-	-
G2	-	45,19	7,867	109,6
Y3	178,1	56,77	7,856	123,6
A4	179,0	53,67	8,101	121,9
S5	176,2	56,58	7,895	119,9
F6	-	-	-	-
P7	173,7	63,32	-	-
L8	176,6	60,00	8,143	122,0
A9	181,2	55,75	7,938	118,1
V10	177,0	66,76	7,675	115,9
Q11	179,4	59,70	7,519	118,6
L12	179,6	57,91	8,864	119,6
H13	176,3	60,46	7,684	120,4
V14	179,8	65,76	8,178	117,4
S15	176,3	61,89	8,102	116,0
K16	179,7	59,89	7,930	121,8
R17	178,7	56,68	8,718	120,2
S18	177,0	62,62	8,340	115,0
K19	178,3	59,41	7,388	122,2
E20	179,0	59,18	7,566	119,5
M21	176,7	58,97	8,277	116,8
A22	178,1	53,69	7,445	120,4
L23	176,6	57,07	7,745	117,1
A24	177,3	55,82	7,793	119,6
R25	175,5	58,20	7,787	118,5
L26	175,0	57,73	7,868	119,7
Y27	-	56,29	8,038	122,4
Y28	178,1	-	8,161	72,13
K29	-	-	8,897	118,2
T30	173,8	61,71	-	-
S31	-	60,02	7,879	122,7

FIGURA 49

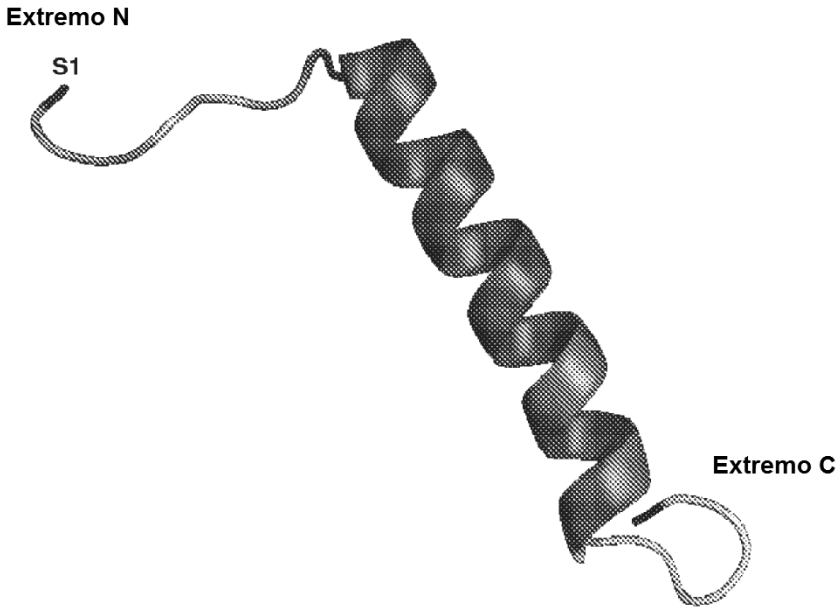


FIGURA 50

	CA	CB	H	N
S-1	5624	63,73	-	-
F1	58,27	39,61	8,569	122,7
Q2	55,71	29,50	8,381	123,1
S3	58,48	63,67	8,391	117,9
K4	56,41	33,00	8,481	123,6
K5	56,44	33,04	8,371	122,5
N6	53,26	38,80	8,539	120,4
V7	62,31	32,71	8,005	119,9
F8	57,66	39,60	8,395	124,1
V9	62,13	33,05	8,099	122,2
D10	55,06	41,21	8,479	124,1
G11	45,73	-	8,495	110,2
Y12	59,71	38,88	8,110	121,0
F13	59,22	39,25	8,170	120,3
E14	57,68	29,76	8,343	121,8
R15	57,05	30,44	8,130	121,0
L16	55,81	42,18	8,049	121,9
R17	56,35	30,54	8,121	121,1
A18	52,68	19,41	8,144	124,6
K19	56,27	32,87	8,237	121,0
L20	56,70	43,25	7,956	129,8

FIGURA 51

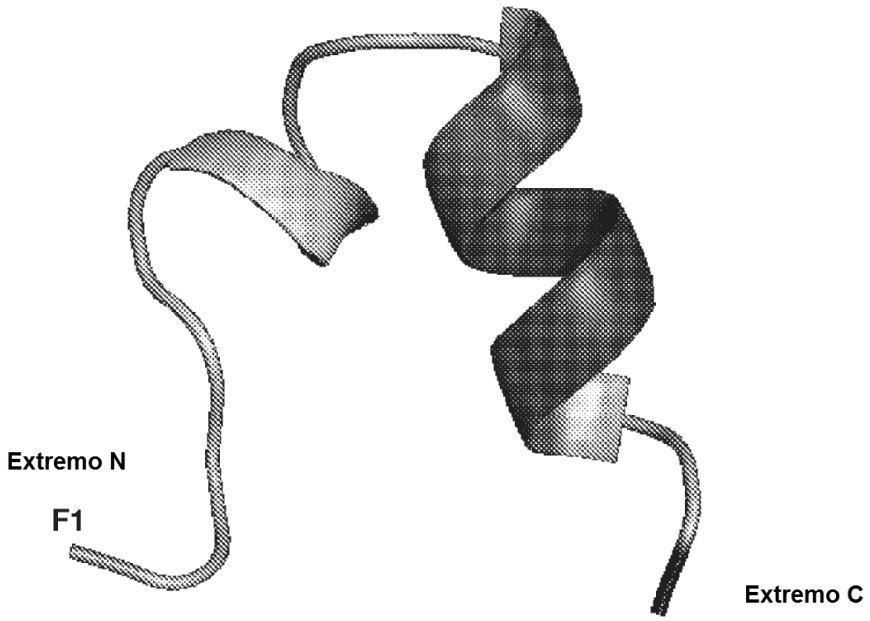


FIGURA 52

	C	CA	H	N
F1	174,5	57,69	8,559	122,1
Q2	176,5	56,60	8,079	116,3
S3	174,2	58,06	8,690	120,0
K4	177,5	58,13	8,519	122,3
K5	176,2	57,27	7,942	116,6
N6	174,1	53,48	8,008	119,2
V7	173,4	62,72	7,775	120,7
F8	177,0	56,11	7,712	117,9
V9	176,0	62,14	8,056	115,2
D10	-	56,04	8,619	123,6
G11	174,2	-	8,496	110,2
Y12	177,3	62,74	8,444	119,2
F13	178,2	62,61	8,342	116,9
E14	179,9	60,23	8,326	122,0
R15	179,4	60,05	8,205	119,5
L16	178,8	57,88	7,770	122,5
R17	178,1	58,84	7,782	117,5
A18	178,0	74,53	7,161	118,7
K19	175,6	57,01	7,722	117,7
L20	-	56,67	7,195	126,2

FIGURA 53

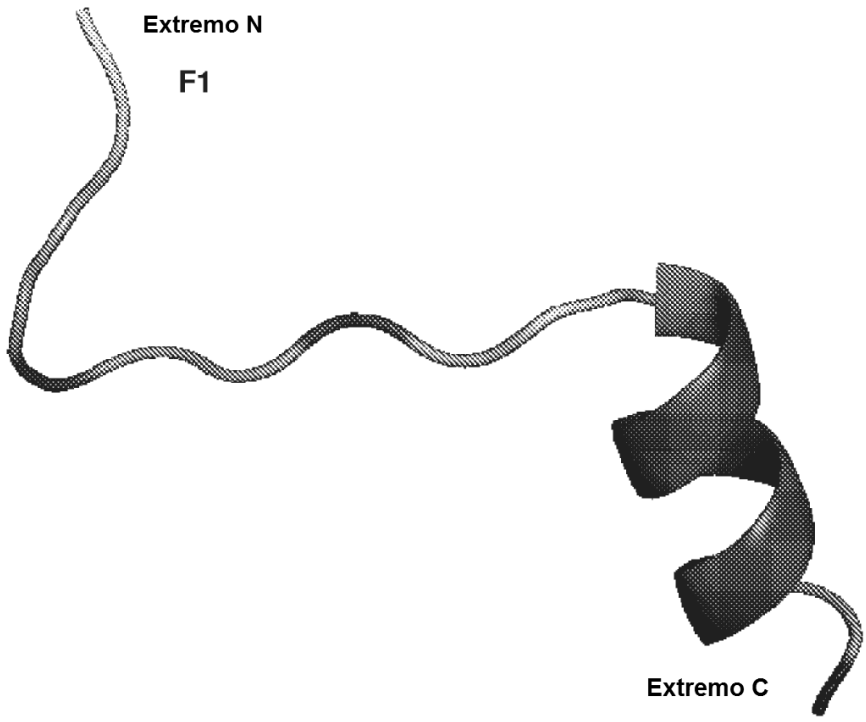


FIGURA 54

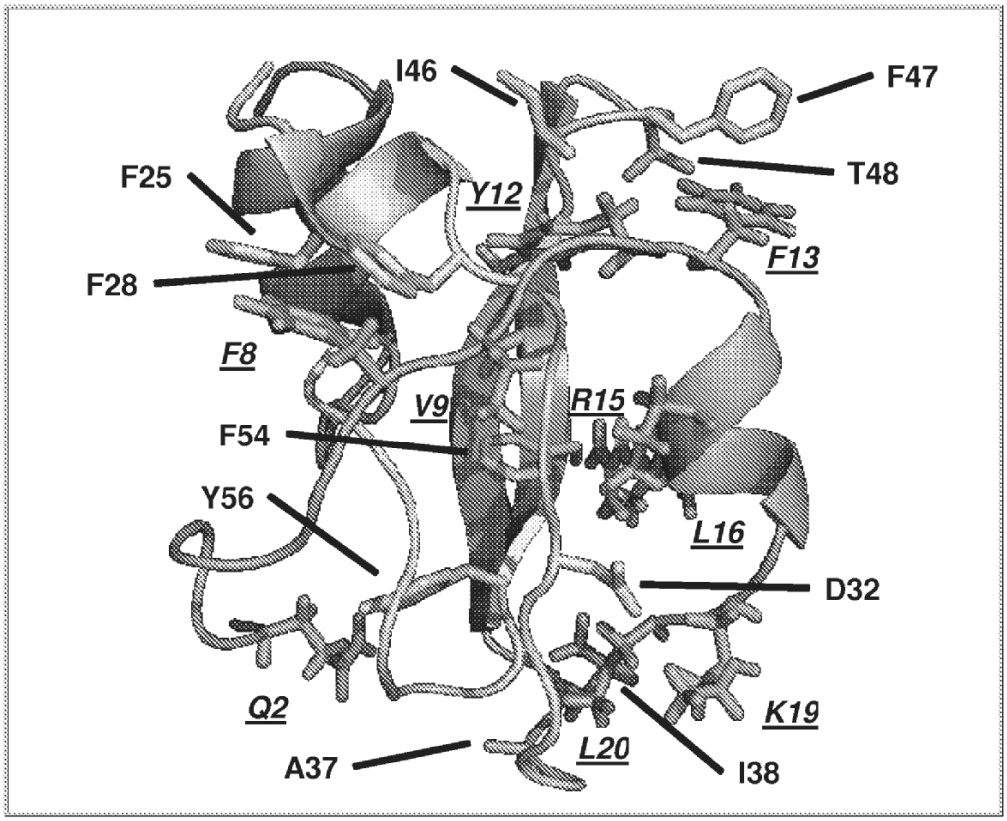
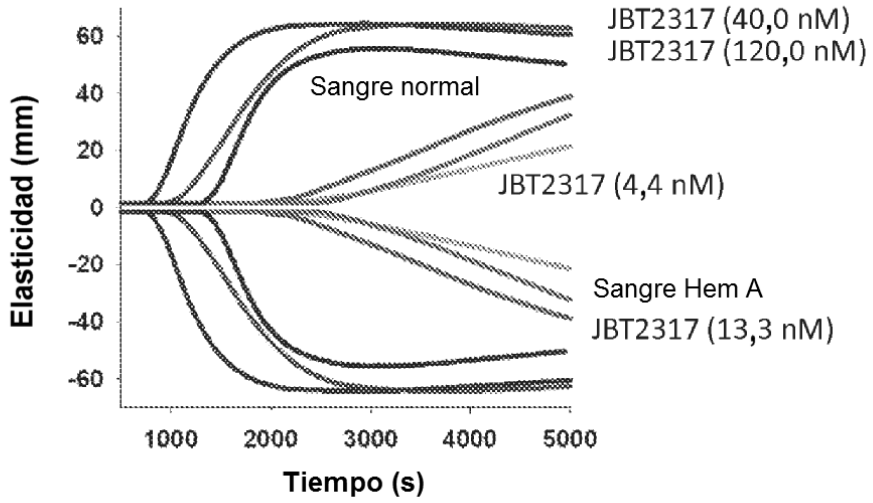
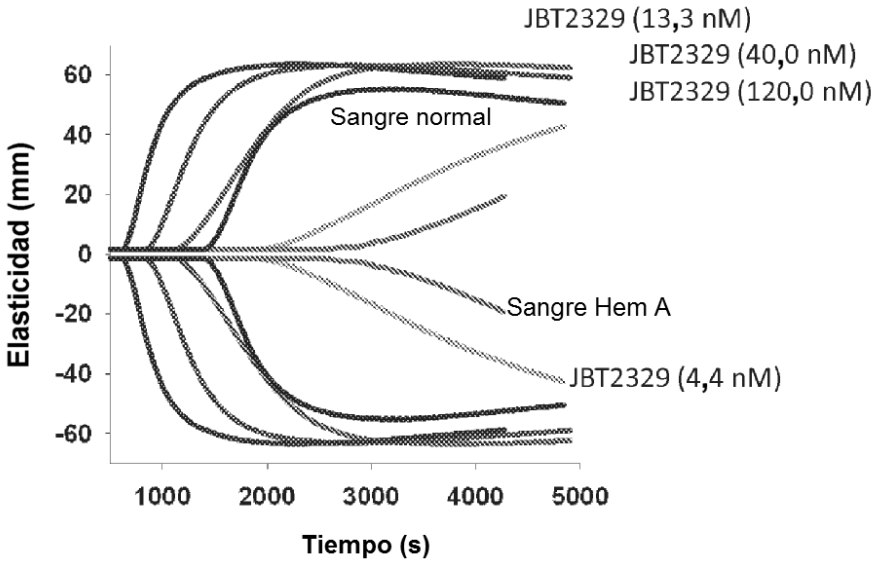

I46
F47
F25
T48
Y12
F13
F28
F8
V9
R15
F54
Y56
L16
D32
Q2
K19
L20
A37
I38

FIGURA 55



	CT (s)	CFT (s)	MCF (mm)	Actividad (%)
Sangre Hem A	2907	1540	-	0
+4,4nM JBT2317	2901	2488	-	0
+13,3nM JBT2317	2249	1480	-	44
+40nM JBT2317	1143	457	64	119
+120nM JBT2317	853	219	64	139
Sangre normal	1427	312	56	100

FIGURA 56



	CT (s)	CFT (s)	MCF (mm)	Actividad (%)
Sangre Hem A	3168	1672	-	0
+4,4nM JBT2329	2296	1159	63,5	52
+13,3nM JBT2329	1267	421	63,5	114
+40nM JBT2329	930	238	63,5	134
+120nM JBT2329	674	154	63,5	150
Sangre normal	1502	266	55	100

FIGURA 57

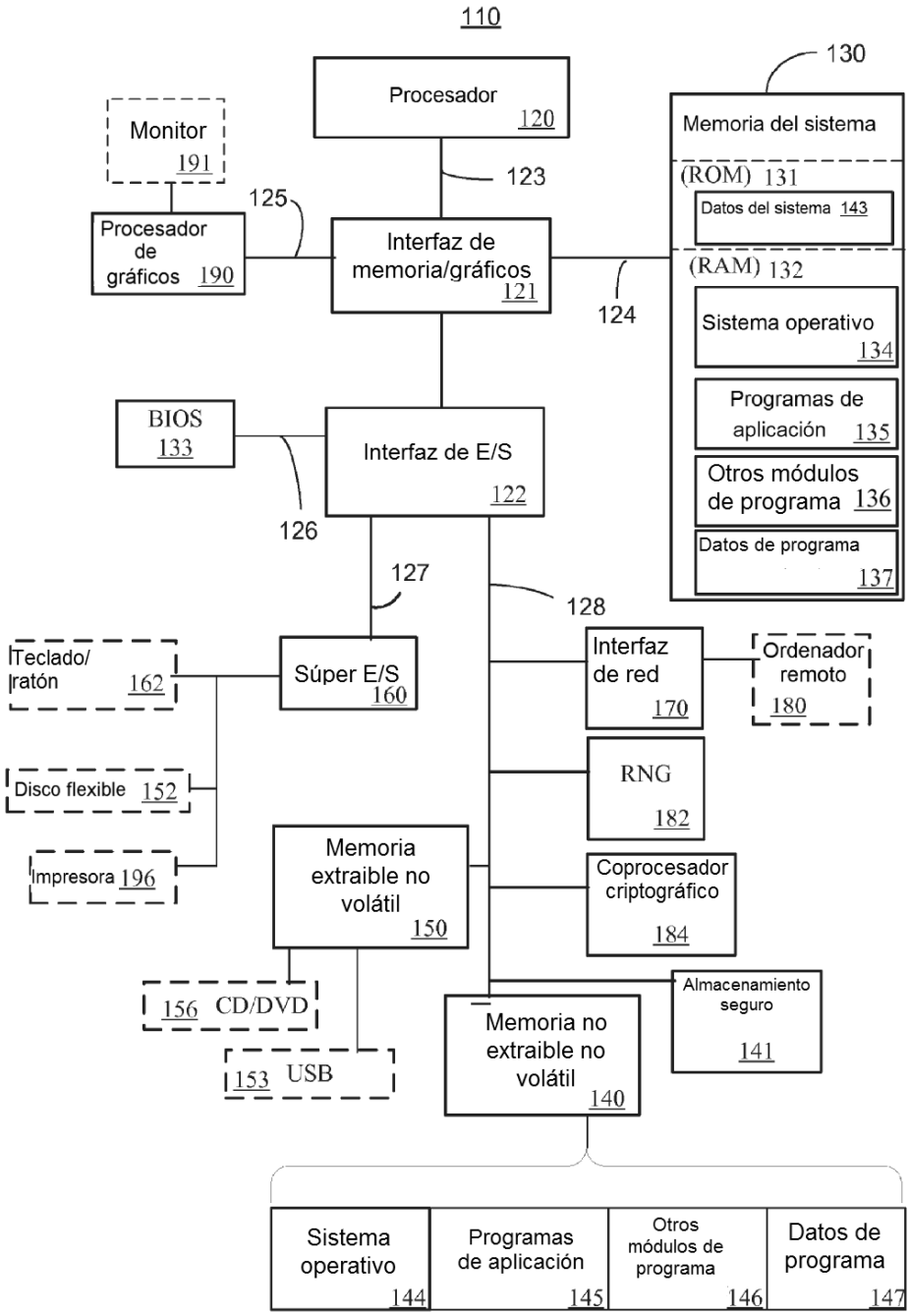

110
Procesador
120
Monitor
191
123
130
Memoria del sistema
(ROM) 131
Datos del sistema 143
125
Procesador de gráficos 190
Interfaz de memoria/gráficos
121
124
(RAM) 132
Sistema operativo
134
Programas de aplicación 135
Otros módulos de programa 136
Datos de programa
137
BIOS
133
Interfaz de E/S
122
126
127
128
Teclado/ ratón 162
Súper E/S
160
Interfaz de red
170
Ordenador remoto
180
Disco flexible 152
RNG
182
Impresora 196
Memoria extraible no volátil
150
Coprocesador criptográfico
184
156 CD/DVD
153 USB
Memoria no extraible no volátil
140
Almacenamiento seguro
141
Sistema operativo
144
Programas de aplicación
145
Otros módulos de programa
146
Datos de programa
147

FIGURA 58

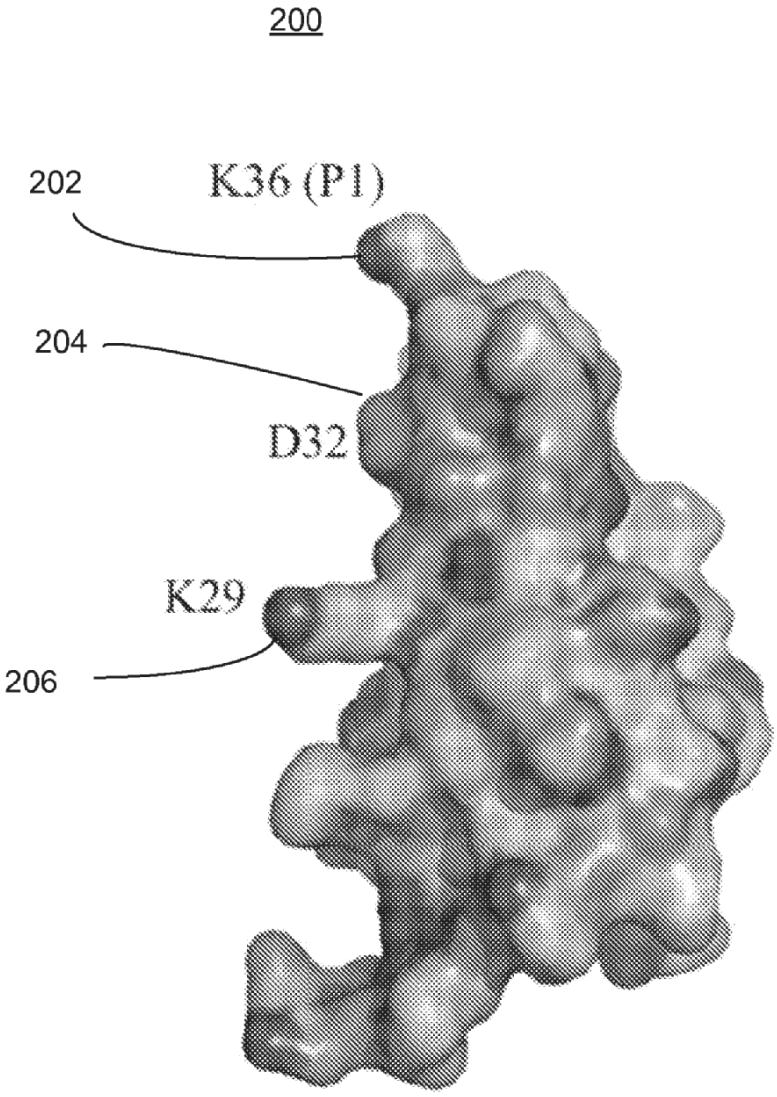


FIGURA 59

300

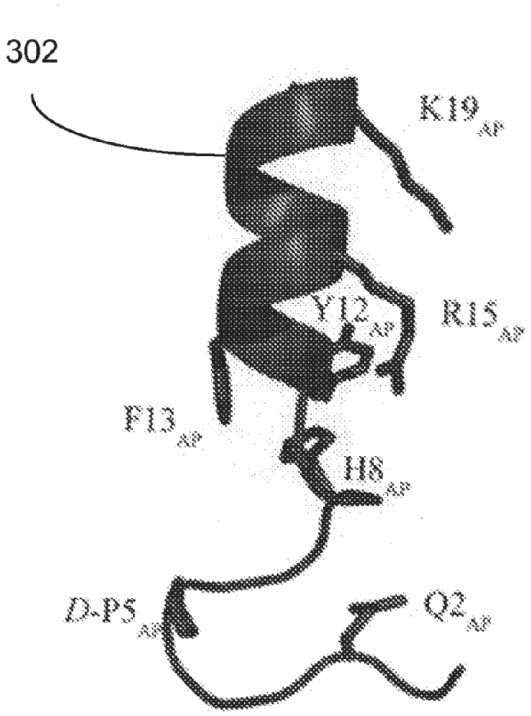


FIGURA 60

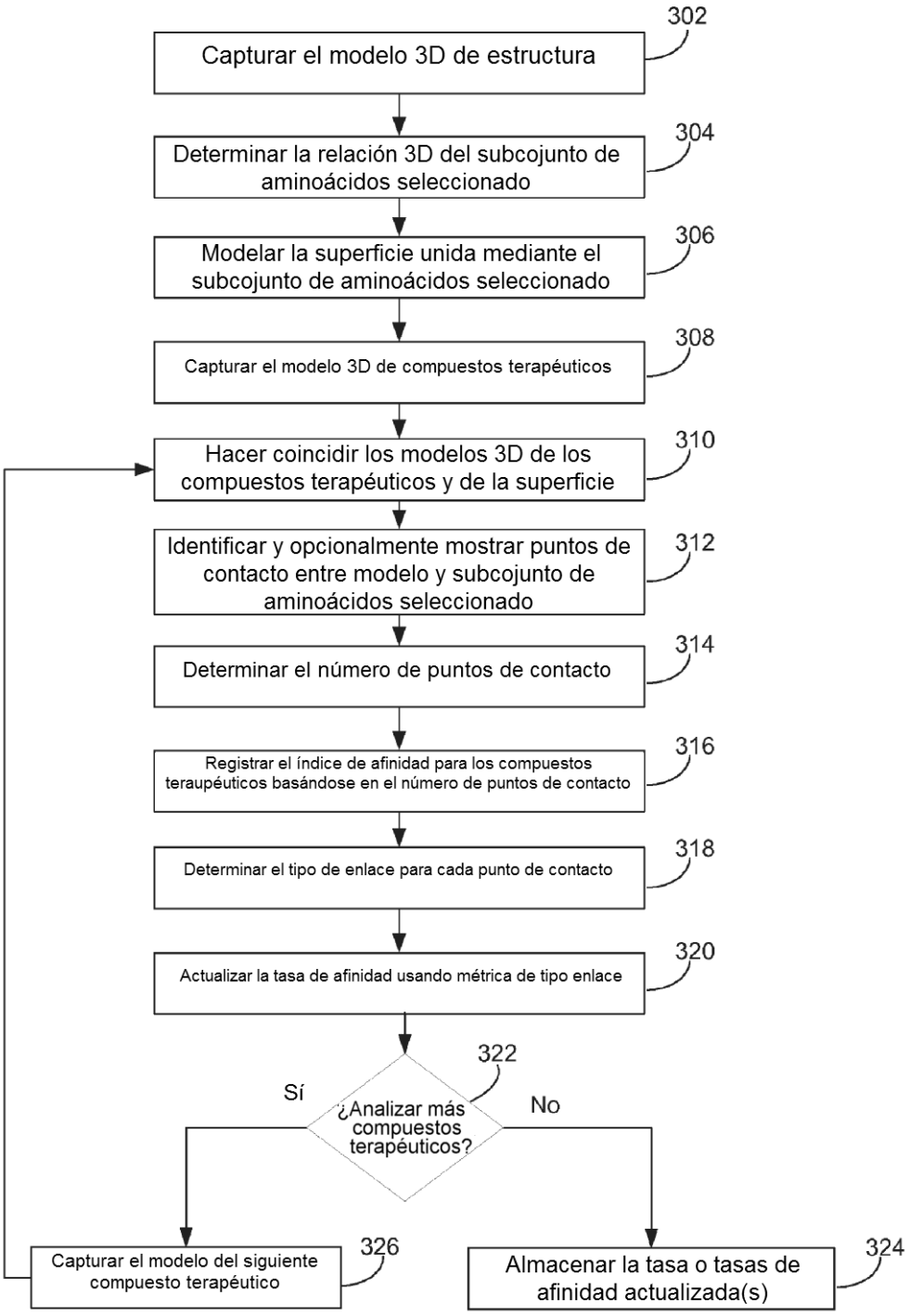

302
Capturar el modelo 3D de estructura
304
Determinar la relación 3D del subcojunto de aminoácidos seleccionado
306
Modelar la superficie unida mediante el subcojunto de aminoácidos seleccionado
308
Capturar el modelo 3D de compuestos terapéuticos
310
Hacer coincidir los modelos 3D de los compuestos terapéuticos y de la superficie
312
Identificar y opcionalmente mostrar puntos de contacto entre modelo y subcojunto de aminoácidos seleccionado
314
Determinar el número de puntos de contacto
316
Registrar el índice de afinidad para los compuestos teraupéuticos basándose en el número de puntos de contacto
318
Determinar el tipo de enlace para cada punto de contacto
320
Actualizar la tasa de afinidad usando métrica de tipo enlace
322
¿Analizar más compuestos terapéuticos?
Sí
No
326
Capturar el modelo del siguiente compuesto terapéutico
324
Almacenar la tasa o tasas de afinidad actualizada(s)

FIGURA 61

FIGURA 62

		ELISA CI50[nM]	Curva de progresión		
Compuesto ID	**Secuencia**	**CI50 [nM]**	**CE50 (µM)**	**% de Inh. Máx**	**SEQ ID NO**
JBT0293	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	20353,31	---	---	4003
JBT0303	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	439,39	---	---	4004
JBT0375	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2	440,11	---	---	4007
JBT0477	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	100,73	---	---	4010
JBT0740	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	34,51	0,245	94	4012
JBT1156	Ac-FQSKaNVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2	416,11	---	---	4014
JBT1319	Ac-YQSKNNVFVDGYFERLCAKL-NH2	137,2	---	---	4015
JBT1320	Ac-FQSKERVFVDGYFERLCAKL-NH2	364,74	---	---	4016
JBT1584	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	5,3	---	---	4017
JBT1585	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERL-Aib-AKL-NH2	15,14	---	---	4018
JBT1855	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	121,04	---	---	4019
JBT1857	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	3	0,0037	90	4020
JBT2258	Ac-FQSKKNVFV-NH2		---	---	4022
JBT2262	FAM-Ttds-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	13,4	---	---	4024
JBT2270	Ac-PEFQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	1,94	---	---	4032
JBT2274	Ac-FQSK-NpropylG-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	4,34	---	---	4036
JBT2275	Ac-FQSK-aze-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	2,74	---	---	4037
JBT2276	Ac-FQSK-pip-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,27	---	---	4038
JBT2277	Ac-FQSK-tic-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,86	---	---	4039
JBT2278	Ac-FQSK-oic-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	2,27	---	---	4040
JBT2279	Ac-FQSK-hyp-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	2,72	---	---	4041
JBT2280	Ac-FQSK-nma-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	4,6	---	---	4042
JBT2281	Ac-FQSK-Ncg-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	6,08	---	---	4043
JBT2282	Ac-FQSK-Abg-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	9,98	---	---	4044
JBT2283	Ac-FQSK-Apg-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	20,12	---	---	4045
JBT2284	Ac-FQSK-thz-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	671,59	---	---	4046
JBT2285	Ac-FQSK-dtc-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,44	---	---	4047
JBT2287	Ac-FQSKp-Nmn-VHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2		---	---	4049
JBT2288	Ac-FQSKp-Nma-VHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2		---	---	4050
JBT2289	Ac-FQSKp-Nmk-VHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2		---	---	4051
JBT2290	Ac-FQSKp-Nmr-VHVDGYFERL-Aib-AKL-NH1		---	---	4052
JBT2291	Ac-FQSKp-Nms-VHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	644,27	---	---	4053
JBT2292	Ac-FQSKpnVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	1124,91	---	---	4054
JBT2293	Ac-FQSKpN-Chg-HVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	45,13	---	---	4055
JBT2294	Ac-FQSKpNVH-Chg-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	332,48	---	---	4056

FIGURA 62

		ELISA CI50[nM]	Curva de progresión		
Compuesto ID	Secuencia	CI50 [nM]	CE50 (µM)	% de Inh. Máx	SEQ ID NO
JBT2295	Ac-FQSKpN-Chg-H-Chg-DGYFERL-Aib-AKL-NH2		---	---	4057
JBT2296	Ac-FQSKpN-Phg-HVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	639,17	---	---	4058
JBT2297	Ac-FQSKpNVH-Phg-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	66,94	---	---	4059
JBT2298	Ac-FQSKpN-Phg-H-Phg-DGYFERL-Aib-AKL-NH2		---	---	4060
JBT2299	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Deg-AKL-NH2	3,01	---	---	4061
JBT2300	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Ebc-AKL-NH2	8,39	---	---	4062
JBT2301	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Eca-AKL-NH2	3,36	---	---	4063
JBT2302	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Egz-AKL-NH2	2,7	---	---	4064
JBT2303	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aic-AKL-NH2	3,04	---	---	4065
JBT2304	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Apc-AKL-NH2	2,22	---	---	4066
JBT2305	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Egt-AKL-NH2	4,48	---	---	4067
JBT2306	Ac-1Ni-QSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,13	---	---	4068
JBT2307	Ac-Thi-QSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,41	---	---	4069
JBT2308	Ac-Bta-QSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,04	---	---	4070
JBT2309	Ac-FQSKpNVHVDGY-1Ni-ERL-Aib-AKL-NH2	1,63	---	---	4071
JBT2310	Ac-FQSKpNVHVDGY-Thi-ERL-Aib-AKL-NH2	3,81	---	---	4072
JBT2311	Ac-FQSKpNVHVDGY-Bta-ERL-Aib-AKL-NH2	1,94	---	---	4073
JBT2312	Ac-FQSKpNVHVDG-Tym-FERL-Aib-AKL-NH2	194,26	---	---	4074
JBT2313	Ac-FQSKpNVHVDG-Pty-FERL-Aib-AKL-NH2	257,97	---	---	4075
JBT2314	Ac-FQSKpNVHVDG-Pmy-FERL-Aib-AKL-NH2	5,14	---	---	4076
JBT2315	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC-NH2	2,49	---	---	4077
JBT2317	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	2,91	0,0038	89	4078
JBT2325	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	6,6	---	---	4086
JBT2326	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	9,3	---	---	4087
JBT2327	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	10,92	---	---	4088
JBT2328	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	12,29	---	---	4089
JBT2329	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(ME-400MA)-NH2	12,62	0,0060	93	4090
JBT2366	Ac-Bta-QSKpNVHVDGY-1Ni-ERL-Aib-AKL-NH2	1,99	0,0033	83	4091
JBT2367	Ac-Bta-QSKpNVHVDGY-Bta-ERL-Aib-AKL-NH2	2,05	0,0026	81	4092
JBT2368	Ac-1Ni-QSKpNVHVDGY-1Ni-ERL-Aib-AKL-NH2	2,32	0,0032	78	4093
JBT2369	Ac-1Ni-QSKpNVHVDGY-Bta-ERL-Aib-AKL-NH2	2,03	0,0023	81	4094
JBT2370	Ac-FQSKpCVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	6,33	---	---	4238
JBT2371	Ac-FQSKpNVHVCGYFERL-Aib-AKL-NH2	10,67	---	---	4095
JBT2372	Ac-FQSKpNVHVDGYCERL-Aib-AKL-NH2	11,68	---	---	4096
JBT2373	Ac-FQSKpNVHVDGYFCRL-Aib-AKL-NH2	4,07	---	---	4097

FIGURA 62

		ELISA CI50[nM]	Curva de progresión		
Compuesto ID	**Secuencia**	**CI50 [nM]**	**CE50 (µM)**	**% de Inh. Máx**	**SEQ ID NO**
JBT2381	Ac-FQSKpNVH-Abu-DGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	3,45	n.a.	---	4100
JBT2382	Ac-FQSKpNVH-(ácido L-2-Amino-4,4,4-trifluorobutírico)-DGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	62,74	n.a.	---	4101
JBT2383	Ac-FQSKpNVH-Cpg-DGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	52,18	n.a.	---	4102
JBT2384	Ac-FQSKpNVHvDGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2		n.a.	---	4103
JBT2385	Ac-FQSKpNVH-Aib-DGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	24,23	n.a.	---	4104
JBT2386	Ac-FQSKpNVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	4,23	0,0052	94	4105
JBT2387	Ac-FQSKpNVH-Nmv-DGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2		n.a.	---	4106
JBT2388	Ac-FQSKpNVHV-Nmd-GYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	9,62	n.a.	---	4107
JBT2389	Ac-FQSKpNVHVHGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	4,4	n.a.	---	4108
JBT2390	Ac-FQSKpNVHVSGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	2,97	n.a.	---	4109
JBT2391	Ac-FQSKpNVHVTGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	3,05	n.a.	---	4110
JBT2392	Ac-FQSKpNVHVPGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	2,62	n.a.	---	4111
JBT2393	Ac-FQSKpNVHVdGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	32,75	n.a.	---	4112
JBT2394	Ac-FQSKpNVH-Tle-PGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	5,53	n.a.	---	4113
JBT2395	Ac-FQSKpNVH-Tle-TGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	4,37	n.a.	---	4114
JBT2396	Ac-FQSKpNVHVDAYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	31,54	n.a.	---	4115
JBT2397	Ac-FQSKp-C(NEM)-VHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	2,44	0,0015	87	4116
JBT2398	Ac-FQSKpNVHV-C(NEM)-GYFERL-Aib-AKL-NH2	4,29	0,0164	93	4117
JBT2399	Ac-FQSKpNVHVDGYF-C(NEM)-RL-Aib-AKL-NH2	4,23	0,0131	88	4118
JBT2400	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLK(Ttds-Maleimidopropionil (EtSH))-NH2	4,02	0,0465	86	4119
JBT2401	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(Y-MAL-40K)-NH2	22,42	0,0077	91	4120
JBT2402	Ac-FQSKp-C(ME-400MA)-VHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	20,46	0,0026	82	4121
JBT2403	Ac-FQSKpNVHV-C(ME-400MA)-GYFERL-Aib-AKL-NH2	22,89	0,0153	80	4122
JBT2404	Ac-FQSKpNVHVDGYF-C(ME-400MA)-RL-Aib-AKL-NH2	18,18	0,0134	86	4123
JBT2405	[FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-FA19205]	38,76	---	---	4124
JBT2406	[FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-FA19204]	75,35	---	---	4125
JBT2407	[FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-FA19203]	28,48	---	---	4126
JBT2408	[FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-FA03202]	65,52	---	---	4127
JBT2410	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLK(Ttds-Maleimid-HSA)-NH2	5,09	0,0047	87	4129
JBT2411	Ac-FQSKpKVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	4,61	0,0035	90	4130
JBT2412	Ac-FQSKp-Cit-VH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	6,09	0,0085	90	4131
JBT2413	Ac-FQSKpVVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	8,6	0,0224	90	4132
JBT2414	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	5,99	0,0130	88	4133

FIGURA 62

		ELISA CI50[nM]	Curva de progresión		
Compuesto ID	**Secuencia**	**CI50 [nM]**	**CE50 (µM)**	**% de Inh. Máx**	**SEQ ID NO**
JBT2415	Ac-FQSKp-C(Acm)-VH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,78	0,0046	89	4134
JBT2416	Ac-FQSKp-Nle-VH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	7,72	0,0164	85	4135
JBT2418	Ac-FQSKpRVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,12	0,0049	89	4136
JBT2419	Ac-FQSKpSVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,23	0,0048	89	4137
JBT2420	Ac-FQSKpIVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	7,33	0,0259	94	4138
JBT2421	Ac-FQSKpNVH-Tle-D-Sar-YFERL-Aib-AKL-NH2	19,51	n.a.	---	4139
JBT2422	Ac-FQSKpNVH-Tle-DpYFERL-Aib-AKL-NH2	28,02	n.a.	---	4140
JBT2423	Ac-FQSKpNVH-Tle-DGYFERL-Aib-LKL-NH2	3,56	0,0057	89	4141
JBT2424	Ac-FQSKpNVH-Tle-DGYFERL-Aib--Nle-KL-NH2	4,37	0,0088	85	4142
JBT2425	Ac-FQSKpNVH-Tle-DGYFERL-Aib-A-Nmk-L-NH2		n.a.	---	4143
JBT2426	Ac-FQDKpNVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	10,46	n.a.	---	4144
JBT2427	Ac-FQEKpNVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	5,24	0,0031	85	4145
JBT2428	Ac-FQVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2		n.a.	---	4146
JBT2429	Ac-FqVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2		n.a.	---	4147
JBT2430	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLK(AOA-40kDa PSA)-NH2	5,6	0,0009	86	4148
JBT2431	Ac-FQSKpNVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	4,74	0,0063	83	4149
JBT2432	Ac-FQSKpNVHVPGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,76	0,0046	80	4150
JBT2433	Ac-FQSKpNVHVPaYFERL-Aib-AKL-NH2	5,71	0,0178	96	4151
JBT2434	Ac-FQSKpNVHVPGYF-Aib-RL-Aib-AKL-NH2	5,53	0,0106	92	4152
JBT2435	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aic-AKL-NH2	8	0,0125	87	4153
JBT2436	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Eca-AKL-NH2	5,69	0,0116	91	4154
JBT2437	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Deg-AKL-NH2	5,69	0,0175	89	4155
JBT2438	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib--Aib-KL-NH2	8,55	0,0214	88	4156
JBT2439	Ac-FQSKpNV-2Ni--Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	8,01	0,0059	91	4157
JBT2440	Palm-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2		n.a.	---	4158
JBT2441	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFER[-Hcy--Aib-AK-Hcy-]-NH2	55,25	n.a.	---	4159
JBT2442	Ac-FQSKpNV-1Ni--Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	15,29	0,0270	86	4239
JBT2443	Ac-FQCKpCVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	237,49	n.a.	---	4160
JBT2444	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFER-Hle--Aib-AKL-NH2	12,54	n.a.	---	4161
JBT2445	Ac-FQSKpN-Tle-H-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	129,64	n.a.	---	4162
JBT2446	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-A-Har-L-NH2	57,48	n.a.	---	4163
JBT2447	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-A-Opc-L-NH2		n.a.	---	4164
JBT2448	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERLA-Aib-KL-NH2	9,36	n.a.	---	4165
JBT2449	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERLa-Aib-KL-NH2	43,23	n.a.	---	4166
JBT2450	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYF[-Hcy-RLA-Hcy-]KL-NH2	398,31	n.a.	---	4167

FIGURA 62

		ELISA CI50[nM]	Curva de progresión		
Compuesto ID	Secuencia	CI50 [nM]	CE50 (µM)	% de Inh. Máx	SEQ ID NO
JBT2451	Ac-FQSKpEVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	7,36	n.a.	---	4168
JBT2452	Ac-FQSKp-Ede(O)-VH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	5,75	n.a.	---	4169
JBT2453	Ac-FQ-Ede(O)-KpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	7,9	n.a.	---	4170
JBT2458	374-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	6,17	0,0062	90	4173
JBT2459	1281-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	8,45	0,0096	86	4174
JBT2460	5963-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	10,9	n.a.	---	4175
JBT2461	1525-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	3,74	0,0031	87	4176
JBT2462	4635-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	6,3	0,0093	88	4177
JBT2463	3067-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	4,15	0,0035	86	4178
JBT2464	972-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	7,72	0,0043	84	4179
JBT2465	973-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	6,41	0,0027	82	4180
JBT2466	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-[CKL-Cea-]	8,27	0,0212	71	4181
JBT2467	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-[cKL-Cea-]	6,4	0,0173	60	4182
JBT2468	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL[CAKL-Cea-]	60,46	n.a.	---	4183
JBT2469	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL[cAKL-Cea-]	14,71	0,0187	73	4184
JBT2470	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AK-Aml--NH2	19,61	n.a.	---	4185
JBT2471	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFER-Aml-AAKL-NH2	9,34	0,0222	85	4186
JBT2472	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-LKL-NH2	7,59	0,0201	87	4187
JBT2473	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYF-Aib-RL-Aib-LKL-NH2	11,92	0,0621	83	4188
JBT2474	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYF-Aib-RL-Aib-AKL-NH2	7,27	0,0383	85	4189
JBT2475	Ac-FQSKpNVHVPaYF-Aib-RL-Aib-AKL-NH2	7,66	0,0350	86	4190
JBT2476	Ac-FQSKpNVHVPaYFERL-Aib-LKL-NH2	5,17	0,0169	81	4191
JBT2477	Ac-FQSKpNVHVPaYF-Aib-RL-Aib-LKL-NH2	13,85	n.a.	---	4192
JBT2478	Ac-FQSKpNVH-Tle-Da-Dopa-FERL-Aib-AKL-NH2	38,36	n.a.	---	4193
JBT2479	Ac-YQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	4,41	0,0092	81	4194
JBT2480	Ac--Dopa-QSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	6,33	n.a.	---	4195
JBT2485	Ac-FQSKpNV-Pmy--Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	5,55	0,0084	92	4200
JBT2486	Ac-FQSKpNTH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	8,11	0,0358	87	4201
JBT2487	Ac-FQSKp-Cmc-VH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	9,1	0,0150	88	4202
JBT2488	Ac-FQ-Cmc-KpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	9,04	0,0173	87	4203
JBT2489	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYF[-Hcy-RL-Aib--Hcy-]KL-NH2		n.a.	---	4204
JBT2490	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYF[cRLA-Hcy-]KL-NH2	6165,16	n.a.	---	4205
JBT2491	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYF[CRLA-Hcy-]KL-NH2		n.a.	---	4206
JBT2492	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYF[cRLC]AKL-NH2		n.a.	---	4207
JBT2493	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYF[CRLC]AKL-NH2		n.a.	---	4208

FIGURA 62

		ELISA CI50[nM]	Curva de progresión		
Compuesto ID	Secuencia	CI50 [nM]	CE50 (µM)	% de Inh. Máx	SEQ ID NO
JBT2494	Ac-FQSKpNVH-Tle-D[cYF-Hcy-]RL-Aib-AKL-NH2	2,84	0,0020	88	4209
JBT2495	Ac-FQSKpNVH-Tle-D[cYFC]RL-Aib-AKL-NH2	3,48	0,0021	90	4210
JBT2496	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLK(Ttds-Maleiimidopropionil)-NH2)--NH2	0,75			4211
JBT2497	Ac-FQSKpNVH-Tle-D[-hcy-YF-Hcy-]RL-Aib-AKL-NH2	7,16			4212
JBT2498	Ac-FQSKpNVH-Tle-D[-hcy-YFC]RL-Aib-AKL-NH2	7,59			4213
JBT2499	Ac-FQSKpNVHVP[cYF-Hcy-]RL-Aib-AKL-NH2	3,89			4214
JBT2500	Ac-FQSKpNVH-Tle-DcY-Bta--Hcy-RL-Aib-AKL-NH2	6,03			4215
JBT2501	Ac-FQSKp-C(Acm)-VH-Tle-DcY-Bta--Hcy-RL-Aib-AKL-NH2	3,89			4216
JBT2502	Ac-FQSKp-C(NEM)-VH-Tle-DaY-Bta-ERL-Aib-AKL-NH2	4,1			4217
JBT2503	Ac-FQSKp-C(NEM)-VHVPaY-Bta-ERL-Aib-AKL-NH2	5,04			4218
JBT2504	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFER-Aml--Aib-AKL-NH2	9,43			4219
JBT2505	Ac-FQSKp-Ecl-VHVPaYFERL-Aib-AKL-NH2	5,82			4220
JBT2506	Ac-FQSKp-Eea-VHVPaYFERL-Aib-AKL-NH2	6,01			4221
JBT2507	Ac-FQSKp-Eec-VHVPaYFERL-Aib-AKL-NH2	9,71			4222
JBT2508	Ac-FQSKp-Eef-VHVPaYFERL-Aib-AKL-NH2	31,05			4223
JBT2509	Ac-FQSKp-Nif-VHVPaYFERL-Aib-AKL-NH2	19,69			4224
JBT2510	Ac-FQSKp-Eew-VHVPaYFERL-Aib-AKL-NH2	8,86			4225
JBT2511	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaY-Bta-ERL-Aib-cKL-Cea-	189,24			4226
JBT2512	Ac-FQSKp-C(Acm)-VH-Tle-DaY-Bta-ERL-Aib-cKL-Cea-	157,63			4227
JBT2513	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-[-hcy-KL-Cea-]	317,99			4228
JBT2514	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-cKL-Hcy--NH2	132,62			4229
JBT2515	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-[cKLC]-NH2	579,9			4230
JBT2516	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-[cKLc]-NH2	472,87			4231
JBT2517	Ac-FQSKpNVHVPaY-Bta-ERL-Aib-cKL-Cea-	269,09			4232
JBT2518	Ac-FQSKpNVHVPcY-Bta--Hcy-RL-Aib-AKL-NH2	10,78			4233

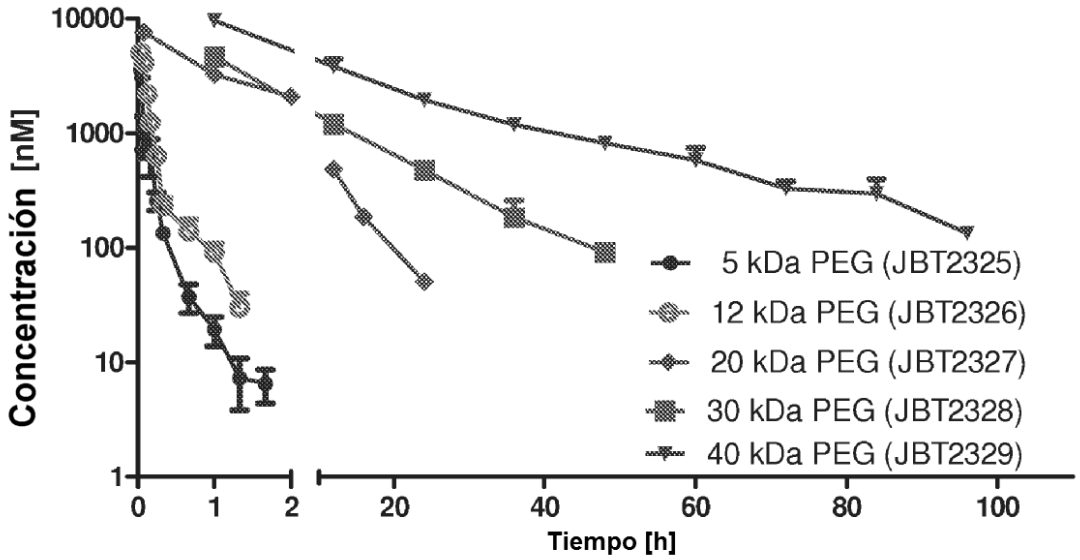


FIGURA 63

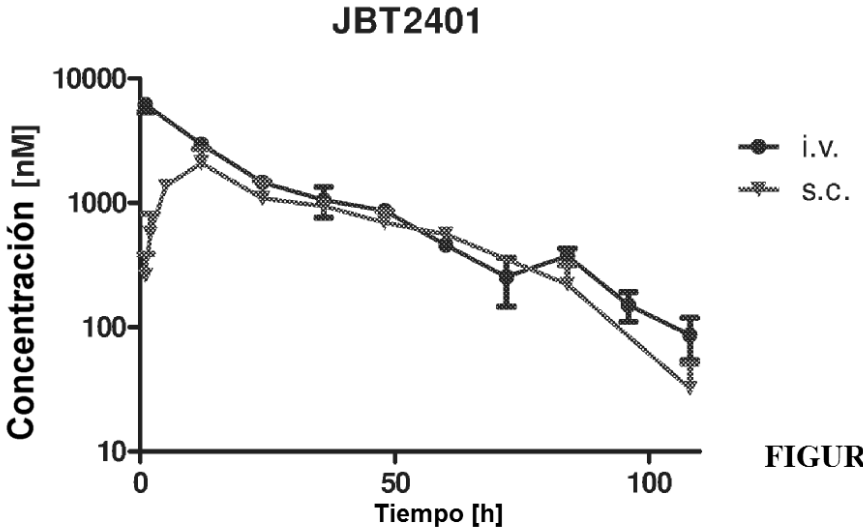


FIGURA 64A

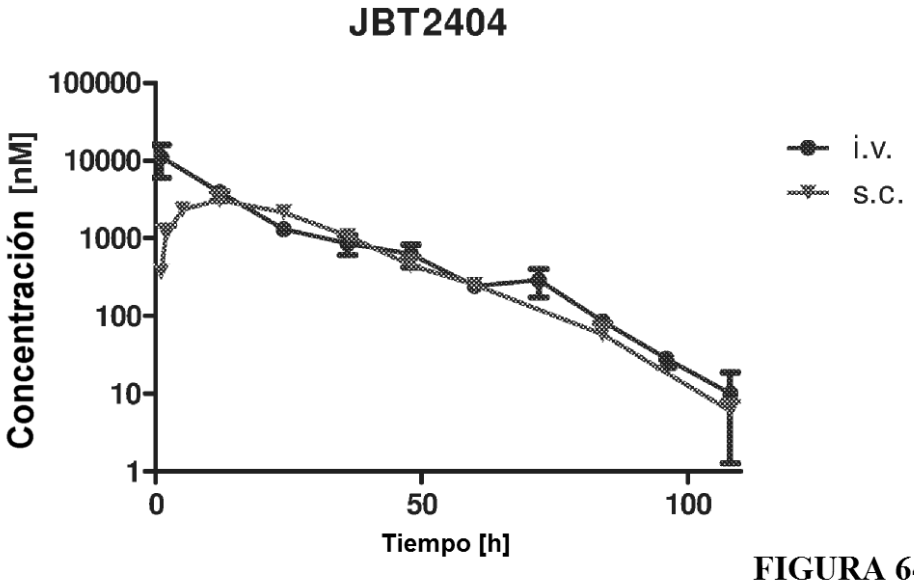


FIGURA 64B

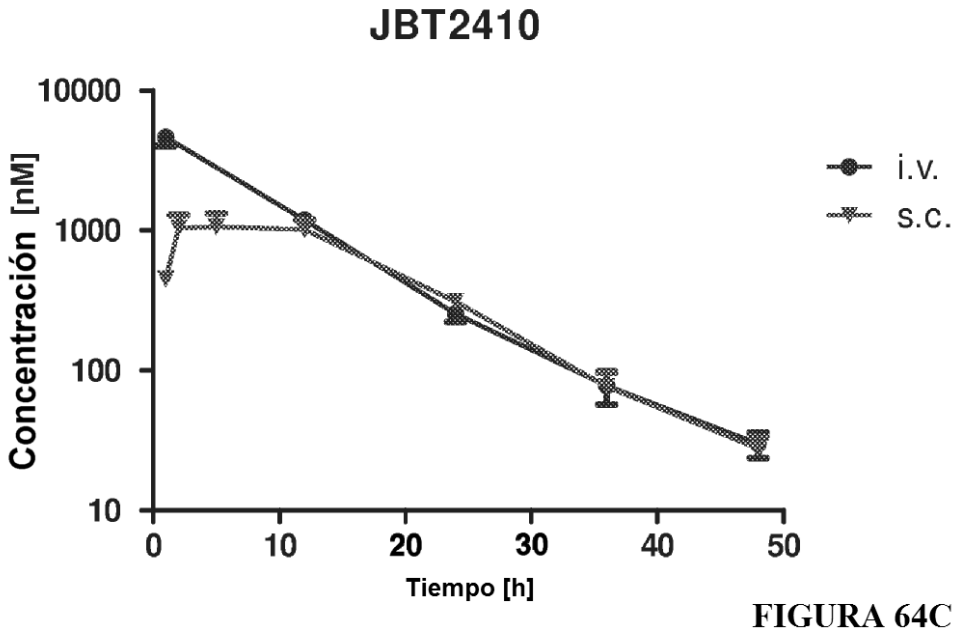


FIGURA 64C

FIGURA 65

N.º JBT	SEQ ID NO	Secuencia
0292	4002	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLISK-Lys(FAM)-NH2
2257	4021	Biotinil-Ttds-QKVRFVLDKEAGSFIYRGFN-NH2
2261	4023	Biotinil-Ttds-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2
2263	4025	Ac-FK-Nmg-VSAEYDVGLL-Aib-KFFQRN-NH2
2264	4026	Biotin-Ttds-FK-Nmg-VSAEYDVGLL-Aib-KFFQRN-NH2
2265	4027	FAM-Ttds-FK-Nmg-VSAEYDVGLL-Aib-KFFQRN-NH2
2266	4028	Ac-PFQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2
2267	4029	Ac-PEFQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2
2268	4030	Ac-PFQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2
2269	4031	Ac-YQTK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2
2271	4033	Biotinil-Ttds-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2
2272	4034	Ac-GKRLKFD-Nmg-YLFNEAVQSF-Aib-V-NH2
2273	4035	Ac-Nmg-IYFKANF-Aib-SVDQFEVGRLK-NH2
2286	4048	Ac-FQSKpPVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2
2318	4079	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-Ttds-Lys (**biotinil**)-NH2
2319	4080	Ac-VF-Aib-EVLKFGHALKpNSQDRY-NH2
2320	4081	Ac-FpDYVER-Aib-KGFLVHQKLASN-NH2
2321	4082	Biotinil-Ttds-VF-Aib-EVLKFGHALKpNSQDRY-NH2
2322	4083	Biotinil-Ttds-FpDYVER-Aib-KGFLVHQKLASN-NH2
2323	4084	Ac-VF-Aib-EVLKFGHALKpNSQDRY-Ttds-Lys (**biotinil**)-NH2
2324	4085	Ac-FpDYVER-Aib-KGFLVHQKLASN-Ttds-Lys(**biotinil**) -NH2
2374	4098	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-K(Ttds-Male=midopropionil) --NH2
2375	4099	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLK(Aoa)-NH2
2409	4128	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(20 kDa PSA)-NH2
2454	4171	FAM-Ttds-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2
2455	4172	FAM-Ttds-VF-Aib-EVLKFGHALKpNSQDRY-NH2
2481	4196	Ac-FQSKp-C(NEM)-VH-Tle-DaY-Bta-ERL-Aib-AKL-NH2
2482	4197	Ac-FQSK-oic--C(NEM)-VH-Tle-DaY-Bta-ERL-Aib-AKL-NH2
2483	4198	Ac-FQSKp-C(NEM)-VHVPaY-Bta-ERL-Aib-AKL-NH2
2484	4199	Ac-FQSK-oic--C(NEM)-VHVPaY-Bta-ERL-Aib-AKL-NH2
0621	1294	Ac-SRYKWF[Dab-GMRDMKGTMS-D]VWVKF-NH2
0622	1295	Ac-SRYKWF[Orn-GMRDMKGTMS-D]VWVKF-NH2
0624	1296	Ac-SRYKWF[homoK-GMRDMKGTMS-D]VWVKF-NH2
1809	1297	Ac-SHFKWH[CAMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2
1810	1298	Ac-SYYKWH[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2
1814	1299	Ac-SQYKWH[CAMRDMKGTMSC]VWVKW-NH2
1818	1300	Ac-SYYKWH[CGMRDMKGTYSC]VWVKF-NH2

FIGURA 65

1819	1301	Ac-SHYKWH[CAMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2
1820	1302	Ac-SHYKWH[CAMRDMKGTMSC]VWVKS-NH2
1823	1303	Ac-SHYKWH[CAMRDMNGTMSC]VWVKF-NH2
1824	1304	Ac-SYYKRH[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2
1827	1305	Ac-SRYKWH[CAMRDMAGTMSC]VWVKE-NH2
1833	1306	Ac-SYYKWH[CGMRDMKGTMSC]AWVKF-NH2
1834	1307	Ac-SHYKWH[CAMRDMTGTMSC]VWVKF-NH2
1835	1308	Ac-HYYKWH[CGMLDMKGTMTC]VWVKF-NH2
1836	1309	Ac-HYYKWH[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2
1838	1310	Ac-HYYKWH[CGMRDMKGTYSC]VWVKF-NH2
1839	1311	Ac-SYYKWH[CGMRDMKGIYSC]VWVKF-NH2
1841	1312	Ac-SYYKWH[CAMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2
2316	1313	Biotinyl-Ttds-SYYKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2339	1314	Ac-C(NEM)-YYKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2340	1315	Ac-C(NEM)-YKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2343	1316	Pyn-SYYKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2344	1317	Pyn-YYKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2345	1318	Pyn-YKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2349	1319	H-YYKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2350	1320	H-SYYKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2351	1321	Ac-SYYKWH[CA-Nle-RDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2352	1322	Ac-SYYKWH[CAMRD-Nle-KGTMTC]VWVKF-NH2
2353	1323	Ac-SYYKWH[CAMRDMKGT-Nle-TC]VWVKF-NH2
2354	1324	Ac-SYYKWH[CA-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-TC]VWVKF-NH2
2355	1325	Ac-SYYKWH[CA-Moo-RDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2356	1326	Ac-SYYKWH[CAMRD-Moo-KGTMTC]VWVKF-NH2
2357	1327	Ac-SYYKWH[CAMRDMKGT-Moo-TC]VWVKF-NH2
2358	1328	Ac-SYYKWH[CA-Moo-RD-Moo-KGT-Moo-TC]VWVKF-NH2
2359	1329	Ac-SYYKWH[CAMRDLKGTMTC]VWVKF-NH2
2360	1330	Ac-SYYKWH[CAMRDMKGTFTC]VWVKE-NH2
2376	1331	Ac-SYYKWH[CAMRDLKGTFTC]VWVKF-NH2
2377	1332	Ac-SYYKWH[CA-Nle-RDLKGTFTC]VWVKF-NH2
2378	1333	Ac-SYYKWH[CA-Nle-RD-Nle-KGTFTC]VWVKF-NH2
2379	1334	Ac-SYYKWH[CA-Moo-RDLKGTFTC]VWVKF-NH2
2380	1335	Ac-SYYKWH[CA-Moo-RDLKGT-Nle-TC]VWVKF-NH2
2417	1336	PEG2000-CH2-YYKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2