

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 043**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/17** (2006.01)

**C07K 14/47** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2010 PCT/EP2010/002343**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.10.2010 WO10118878**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2010 E 10714584 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2419119**

54 Título: **Péptido que mejora la función muscular**

30 Prioridad:

**16.04.2009 US 169962 P**

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

**18.10.2017**

73 Titular/es:

**RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG  
(100.0%)  
Im Neuenheimer Feld 672  
69120 Heidelberg, DE**

72 Inventor/es:

**MOST, PATRICK;  
VOELKERS, MIRKO;  
KATUS, HUGO y  
REMPPIIS, ANDREW**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 638 043 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Péptido que mejora la función muscular

## 5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular derivada de una proteína S100, que puede usarse para tratar o prevenir miopatías, en particular para tratar o prevenir trastornos del músculo esquelético o del músculo cardíaco, una composición farmacéutica que comprende dicho péptido, y un método para tratar o prevenir tales miopatías.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El tejido muscular se subdivide en músculo esquelético, músculo cardíaco y tejido del músculo liso y puede considerarse el órgano más grande de un vertebrado. Por ejemplo, un macho humano adulto medio está compuesto de 40 a 50% de músculo esquelético. El músculo esquelético y el músculo cardíaco pertenecen al tejido muscular estriado y comparten muchos aspectos funcionales. Por ejemplo, el proceso de acoplamiento excitación-contracción en las células del músculo esquelético y las células del músculo cardíaco (cardiomiocitos) es muy similar. La despolarización de la membrana de los miocitos provoca la entrada de calcio a través de canales de calcio de tipo L activados por voltaje en el citoplasma (sarcoplasma) del miocito. El aumento de la concentración de calcio citoplasmático conduce a la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico (SR) mediante la activación de los receptores de rianodina (RyR) a través del mecanismo de liberación de calcio inducido por calcio (CICR) y, por lo tanto, a un rápido aumento de la concentración del calcio citoplásmico. Las moléculas de calcio se difunden a través del citoplasma y se unen a las proteínas contráctiles como la troponina C que causa la contracción de los miocitos. Después de la contracción, el calcio es eliminado del citoplasma por reabsorción de calcio en el retículo sarcoplásmico principalmente por la acción de un sarcoplasma/retículo endoplasmático calcio ATPasa (SERCA). Estos eventos son esencialmente idénticos en células de músculo esquelético y células de músculo cardíaco con diferencias menores en las isoformas de las proteínas implicadas. Por ejemplo, mientras RyR1 es el canal de liberación de calcio del retículo sarcoplásmico predominante en las células del músculo esquelético, RyR2 es predominante en cardiomiocitos. Del mismo modo, el músculo esquelético sarcoplásmico/retículo endoplasmático calcio ATPasa es SERCA1a, mientras que SERCA2a es cardiomiocitos específicos.

El ciclo del calcio en los miocitos está regulado por una plétora de proteínas. Por ejemplo, se ha informado que S100A1 perteneciente a la familia de proteínas S100 (la subfamilia de proteínas de unión al calcio EF-mano más grande) interacciona con el canal de liberación de calcio RyR y con SERCA. S100A1 estabiliza RyR en diástole reduciendo la frecuencia de las chispas de calcio y aumenta la liberación de calcio durante la sístole. Además, S100A1 aumenta la actividad SERCA durante la fase de relajación y se encontró que aumenta la función contráctil en el músculo cardíaco, así como las células del músculo esquelético. Se ha demostrado que un péptido carboxiterminal derivado de la proteína S100A1 imita el efecto inotrópico de la proteína S100A1 de longitud completa (Most P. et al., 2007, Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 293: R568-577, Voelkers M. et al., 2007, Cell Calcium 41: 135-143).

El ciclo de calcio defectuoso en los miocitos, por ejemplo, la reducción de la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico durante la contracción, los acontecimientos de liberación de calcio aberrantes, la fuga de calcio del retículo sarcoplásmico o el aclaramiento del calcio del citoplasma, da lugar a una variedad de miopatías, esto es, enfermedades asociadas con mal funcionamiento muscular. Por ejemplo, la insuficiencia cardíaca, la disfunción ventricular contráctil, las arritmias, la insuficiencia cardíaca, el choque cardiogénico, el infarto de miocardio y la disfunción de las válvulas cardíacas se han asociado con la desregulación del manejo del calcio en los cardiomiocitos. Análogamente, el ciclo de calcio defectuoso en las fibras del músculo esquelético se ha relacionado con la distrofia muscular (Hopf F.W. et al., 2007, Subcell. Biochem., 45: 429-64). Además, las mutaciones en los canales de liberación de calcio RyR que causan la interrupción de la señalización del calcio en las células musculares se han asociado con miopatías. En particular, se han identificado más de 80 mutaciones en el canal de liberación de calcio del músculo esquelético RyR1 y se han relacionado con hipertermia maligna, enfermedad de núcleo central o enfermedad de múltiples mininúcleos. Además, se han descrito más de 40 mutaciones en el canal cardíaco de liberación de calcio RyR2 que conduce a arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca (Dulhunty A.F. et al., 2006, J. Muscle Res. Cell Motil, 27: 351-365).

En la actualidad, no hay terapias inotrópicas clínicas disponibles para los trastornos del músculo esquelético. Los fármacos aprobados actualmente disponibles para el tratamiento inotrópico de cardiomiopatías, tales como derivados de glicósidos, catecolaminas y inhibidores de fosfodiesterasa, están afectados por efectos secundarios graves tales como aumento de la frecuencia cardíaca y potencial proarritmogénico potencialmente mortal. Además de estos productos terapéuticos aprobados, se ha sugerido que la proteína S100A1 es terapéutica en cardiomiopatías, ya que se ha demostrado que los niveles miocárdicos de S100A1 disminuyen en insuficiencia cardíaca y que la administración de S100A1 a cardiomiocitos resulta en un aumento de la contracción isométrica seguido de un aumento en la cantidad de calcio bombeado en el retículo sarcoplásmico. Sin embargo, la administración de S100A1 a un paciente con el propósito de tratar miopatías requiere la vía de administración de la

terapia génica, por ejemplo, utilizando administración viral, con todos sus efectos secundarios y desventajas bien conocidos (Most P. et al., 2007, Am. J. Physiol, Regul. Integr. Comp. Physiol. 293: R568-577, WO 2008/054713, y Vinge L.E. et al., 2008, Circ. Res. 102: 1458-1470).

5 Por lo tanto, existe una necesidad urgente de nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento inotrópico de miopatías, preferiblemente miopatías asociadas con la desregulación del ciclo del calcio en células musculares, que no presentan los efectos secundarios graves observados para los productos terapéuticos aprobados y que no requieren la vía de administración de alto riesgo de la terapia génica. En cuanto a las enfermedades del músculo esquelético, existe una necesidad urgente de cualquier terapéutica inotrópica que tenga la capacidad de aumentar el rendimiento contráctil de las células del músculo esquelético y/o reducir la muerte celular apoptótica inducida por calcio en las células del músculo esquelético.

15 Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que los péptidos que se derivan de la proteína S100 de unión al calcio exhiben efectos inotrópicos cuando se administran por vía parenteral y son útiles para el tratamiento de miopatías, tales como trastornos cardíacos y del músculo esquelético, sin presentar efectos secundarios mencionables y sin requerir terapia génica. Por ejemplo, los péptidos mejoran y restablecen la inotropía en el miocardio normal y en el músculo esquelético normal y enfermo, mejoran y restauran el tratamiento del calcio del retículo sarcoplásmico, previenen la muerte celular apoptótica inducida por calcio en los miocitos, protegen contra el retículo sarcoplásmico proarrítmico y las taquiarritmias, y previenen la muerte cardíaca debido a la protección contra fallas de la bomba y taquiarritmias. Los péptidos descritos en el presente documento son particularmente útiles para mejorar el rendimiento contráctil del tejido del músculo cardíaco y esquelético sin mayores efectos secundarios.

#### RESUMEN DE LA INVENCION

25 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular que comprende o consiste en el motivo de aminoácido



30 donde  $\Phi$  y  $\Psi$  están en cada uno por ejemplo un aminoácido hidrófobo no aromático seleccionado independientemente, y X es cualquier aminoácido, preferiblemente un aminoácido pequeño, en el que la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular no contiene más de 18 aminoácidos continuos de los aminoácidos carboxiterminales de un aminoácido S100A1, preferiblemente de cualquier proteína de unión al calcio S100, el péptido comprende además un motivo hidrófilo, el péptido tiene una longitud total de 100 aminoácidos máximo, y el péptido exhibe una acción inotrópica positiva para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con el mal funcionamiento muscular; en el que el trastorno es un trastorno del músculo cardíaco y/o esquelético; en el que el (a) trastorno del músculo cardíaco se selecciona del grupo que consiste en disfunción contráctil postisquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, choque cardiogénico, choque séptico, infarto de miocardio, cardiomiopatía, disfunción de válvulas cardíacas y trastorno ventricular y (b) el trastorno del músculo esquelético se selecciona del grupo que consiste en distrofia muscular, debilidad muscular, atrofia muscular, miositis, enfermedad del núcleo central, miopatía de la vara nemalina, miopatía miotubular centronuclear, oftalmoplejía del ojo, miopatía mitocondrial. Preferiblemente, dicho péptido es capaz de penetrar en las membranas celulares. Preferiblemente, dicho péptido presenta la capacidad de mejorar el comportamiento contráctil y/o el ciclo del calcio en los miocitos. En una realización preferida, la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular comprende, esencialmente consiste o consiste en la secuencia de aminoácidos [V/I]-[V/I]-[L/M]-[V/I/M]-[A/G/S]-[A/V]-L-[T/A]-[V/A/I]-[A/M/V], preferentemente comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos V-V-L-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 4). Como se ha indicado anteriormente, se prefiere en este contexto que la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular no contiene más de 18 aminoácidos continuos de los aminoácidos carboxiterminales de una proteína S100A1. Preferiblemente, dicho péptido comprende además uno o más de los elementos seleccionados del grupo que consiste en un motivo de mejora de la penetración de membrana, uno o más epítipo-etiqueta(s) y un motivo de orientación de péptido. Preferiblemente, el motivo hidrófilo comprende esencialmente o consiste en el motivo de aminoácido hidrófilo  $\Lambda_4\text{-}\Theta_2$ , en el que A se selecciona en cada caso independientemente entre aspartato, glutamato, lisina y arginina, y  $\Theta$  es un interruptor de hélice  $\alpha$ , preferiblemente está en cada caso seleccionado independientemente entre prolina o glicina. Preferiblemente, el motivo hidrófilo consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos [D/E]-[K/R]-[D/E]-[D/E]-[P/G]-[P/G], más preferiblemente comprende, consiste esencialmente o consta de la secuencia de aminoácidos D-K-D-D-P-P (SEQ ID NO: 354). En una realización preferida particular, el péptido comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos D-K-D-D-P-P-V-V-L-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 370), o una secuencia de aminoácidos idéntica al menos al 60% a dicha secuencia de aminoácidos.

60 Preferiblemente, el mal funcionamiento muscular está asociado con un ciclo de calcio defectuoso y/o un comportamiento contráctil defectuoso en células musculares. Preferiblemente, el péptido es para potenciar y/o restaurar el ciclo del calcio y/o para mejorar y/o restaurar el rendimiento contráctil en las células musculares.

65

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende el péptido descrito en el primer aspecto de la presente invención y un medicamento seleccionado del grupo que consiste en catecolaminas, agonistas de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos y bloqueadores de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos.

## 5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1: Caracterización de la proteína S100A1 C-terminal como la estructura de plomo bioactivo. La Figura 1 muestra la estructura primaria de la proteína S100A1 humana nativa (S100A1, 94 aminoácidos, SEQ ID NO: 1) en la fila superior y el extremo C-terminal S100A1 en la fila inferior como péptido 20-méro (péptido S100A1-ct) que abarcan los aminoácidos 75-94 (SEQ ID NO: 2) desprovisto de la mano EF de unión al calcio C-terminal.

Figura 2: Diagrama de hidrofobicidad de S100A1 humana.

El dominio C-terminal S100A1 que abarca los aminoácidos 75-94 es la región más hidrófoba de la proteína. El inventario de Kyte-Doolittle Plot fue llevado a cabo por los inventores con la secuencia de ADNc publicada del gen humano s100a1 (número de acceso a GenBank: NM006271) empleando un diagrama de hidrofobicidad accesible en <http://www.vivo.colostate.edu/molkit/hydropathy/index.html>. Una puntuación del eje  $y > 0$  representa una hidrofobicidad creciente. El S100A1 C-terminal que incluye los aminoácidos 75-94 está marcado por una barra gris.

Figura 3: Estructura terciaria/cuaternaria de la proteína S100A1 humana.

La Figura 3A visualiza la estructura terciaria/cuaternaria de S100A1 que muestra que el extremo C-terminal hidrófobo está sepultado dentro de la forma libre de calcio y del estado apo, respectivamente, de la proteína homodimérica. La figura 3B muestra que la unión de calcio a ambos motivos EF-mano resulta en la exposición del extremo C-terminal S100A1 a la superficie de la molécula haciendo que el dominio hidrófobo sea accesible para las interacciones proteína-proteína. Por lo tanto, se ha sugerido que el extremo C-terminal S100A1 que incluye los aminoácidos 75-94 explica la unión a proteína diana y la modulación de la función/actividad de la proteína diana en la proteína dimérica S100A1 ligada al calcio y "activada". El unión al calcio a S100A1 confiere un cambio conformacional que hace accesible el dominio C-terminal (aminoácidos 75-94) (cuadro discontinuo) para la interacción proteína-proteína.

Figura 4: Proteína S100A1 humana y el péptido C-terminal 20-méro en preparaciones de células de músculo cardíaco y esquelético químicamente permeabilizadas.

La bioactividad equivalente de la proteína S100A1 humana nativa y el péptido C-terminal de 20-méros fue mostrada por los inventores en las preparaciones celulares de músculo cardíaco y esquelético permeabilizadas químicamente que permitían el acceso intracelular y la regulación de la función RyR2 y RyR1. La figura 4 representa un patrón de unión intracelular similar para la proteína S100A1 humana recombinante marcada con rodamina (10415 Mw) (Figura 4A/B) y el péptido sintético S100A1 C-terminal marcado con FITC 20-méro (2258 Mw) (Figura 4 C/D). Ni la proteína rhod S100A1 ni el extremo C del FITC-S100A1 (aminoácidos 75-94) son capaces de permear la membrana celular de los cardiomiocitos adultos intactos.

Figura 5: La proteína S100A1 disminuye la frecuencia de la chispa de calcio diastólica y la actividad de RyR2 en los cardiomiocitos permeabilizados (A) y aumenta la fuerza de contracción isométrica en fibras de músculo esquelético permeabilizadas (B). La proteína S100A1 no altera la homeostasis del calcio en los cardiomiocitos adultos intactos o en las fibras del músculo esquelético.

Figura 6. El péptido C-terminal S100A1 de 20-méros (aminoácidos 75 a 94 de la proteína S100A1) disminuye la frecuencia de la chispa cálcica diastólica y la actividad RyR2 en los cardiomiocitos permeabilizados (A) y aumenta la fuerza isquémica de la contracción en las fibras del músculo esquelético permeabilizadas (B) pero no altera la homeostasis del calcio en los cardiomiocitos adultos intactos o en las fibras del músculo esquelético.

Figura 7: Tanto la proteína S100A1 (B1) como el péptido C-terminal S100A1 (B3) de 20-méros tienen una potencia biológica equivalente para potenciar la fuerza isométrica en fibras de músculo esquelético murino EDL permeabilizado. B2 y B3 confirman que únicamente el extremo C-terminal S100A1 media el efecto inotrópico. Los péptidos S100A1 (N/H/C) se refieren al péptido (N) G-S-E-L-E-TA-M-E-T-L-I-N-V-F del N-terminal (aminoácidos 2 a 16 de S100A1, SEQ ID NO: 388), el péptido (H) L-S-G-F-L-D-A-Q-K-D-V-D-A de la región de bisagra (aminoácidos 42 a 54 de S100A1, SEQ ID NO: 389) y el 20-méro (C) terminal C (SEQ ID NO: 2).

Figura 8: Secuencia S100A1<sub>ct6/11</sub> permeable a las células y acumulación intracelular en cardiomiocitos normales y enfermos.

S100A1<sub>ct6/11</sub> se refiere al péptido D-K-D-D-P-P-Y-V-V-L-V-A-A-L-T-V-A, (SEQ ID NO: 372) en el que la secuencia D-K-D-D-P-P (SEQ ID NO: 354) es un motivo hidrófilo y la secuencia Y-V-V-L-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 390) son los aminoácidos 75 a 85 de la proteína S100A1 humana. El péptido S100A1<sub>ct6/11</sub> es permeable a las células y se

acumula en el espacio intracelular de los cardiomiocitos en contraste con el péptido S100A1 C-terminal 20-méero impermeable a las células.

Figura 8. Muestra que el S100A1ct<sub>6/11</sub> acoplado con FITC enriquecido en el espacio intracelular de cardiomiocitos ventriculares intactos de rata dando como resultado un patrón estriado (B, imagen confocal tomada después de 15 minutos de exposición extracelular) similar a la proteína S100A1 endógena evaluada por tinción con inmunofluorescencia anti-S100A1 (C), mientras que el control (A) no exhibía un patrón de marcado específico.

Figura 9: Efecto inotrópico positivo y dependiente del tiempo y de la dosis de S100A1ct<sub>6/11</sub> en cardiomiocitos ventriculares aislados de ratas estimulados por el campo eléctrico.

S100A1ct<sub>6/11</sub> imita el efecto inotrópico tanto de la mediación viral como de la expresión transgénica S100A1 dirigida a los cardiomiocitos ventriculares adultos de una manera dependiente de la dosis y dependiente del tiempo. La figura 9 muestra trazados representativos del efecto inotrópico positivo dependiente de la dosis (panel superior) y dependiente del tiempo (panel inferior) de S100A1ct<sub>6/11</sub> en cardiomiocitos ventriculares de rata estimulados por campo eléctrico (2 Hz) aislados. Obsérvese el inicio de las acciones inotrópicas S100A1ct<sub>6/11</sub> entre 10 y 20 minutos en línea con su acumulación intracelular después de 15 minutos de exposición extracelular (Figura 8B). El EC50% calculado es 87±6 nM S100A1ct<sub>6/11</sub>. Los transientes de calcio se evaluaron en cardiomiocitos estimulados en campo FURA2-AM empleando microscopía digitalizada por epifluorescencia.

Figura 10: Ni el péptido sintético DKDDPP-YVVLVA (aminoácidos 75-80 de S100A1 humana fusionados a un motivo hidrófilo, SEQ ID NO: 382) ni el péptido sintético DKDDPP-AALTV (aminoácidos 80-85 de S100A1 humana fusionado a un péptido hidrofílico motivo, SEQ ID NO: 383) es suficiente para imitar o reproducir efectos inotrópicos de S100A1ct<sub>6/11</sub>. Los transientes de calcio se evaluaron en cardiomiocitos FURA2-AM estimulados en campo empleando microscopía digitalizada epifluorescente (n=60 en cada grupo).

Figura 11: Los péptidos que comprenden los aminoácidos 75-85 derivados de los parálogos A4 y B de S100 no son suficientes para imitar la inotropía mediada por S100A1ct<sub>6/11</sub>.

Tanto el péptido sintético DKDDPP-YCVFLSCIAMM (aminoácidos 75-85 de S100A4 fusionado con un motivo hidrófilo, SEQ ID NO: 386) como DKDDPP-FMAFVAMVTTA (aminoácidos 75-85 de S100B fusionados a un motivo hidrófilo, SEQ ID NO: 387) no reproducen S100A1ct<sub>6/11</sub> acciones inotrópicas. (A) muestra que ni S100A4ct ni S100Bct imitan los efectos inotrópicos S100A1ct<sub>6/11</sub> bajo condiciones basales (panel izquierdo) y estimuladas con β-AR (panel derecho). (B) representa la alineación de la secuencia primaria de DKDDPP (SEQ ID NO: 354) acoplados a los aminoácidos 75-85 péptidos derivados de S100A1 (parte superior), S100A4 (medio) y S100B (abajo). Los aminoácidos idénticos entre S100A1ct y S100A4ct y S100Bct están subrayados. (n=60 células en cada grupo, \*P<0,05 frente a control, S100A4ct y S100Bct, ANOVA de 2 vías). 10<sup>-9</sup> Iso significa 10<sup>-9</sup> M de isoproterenol.

Figura 12: El efecto inotrópico de S100A1ct<sub>6/11</sub> está asociado con el control y regulación del contenido de calcio del retículo sarcoplásmico (SR).

Los efectos inotrópicos de S100A1ct<sub>6/11</sub> se transmiten mediante aumento de la carga de calcio SR similar a los efectos de la proteína S100A1 humana nativa que emplea una sobreexpresión transgénica S100A1 transgénica mediada por virus y cardíaca dirigida en cardiomiocitos ventriculares adultos. La Figura 12 representa trazos representativos de un cardiomiocito ventricular S100A1ct<sub>6/11</sub> (1000 nM, gris claro, trazo derecho) estimulado por campo (2 Hz) (negro, trazo izquierdo) sometido a cafeína 10 mM in vitro resultando en la liberación completa de SR calcio. La amplitud del transiente de calcio evocado por la cafeína sirve como una medida indirecta del contenido de calcio SR mayor en los cardiomiocitos tratados con S100A1ct<sub>6/11</sub>. Estos datos indican que los efectos inotrópicos S100A1ct<sub>6/11</sub> están asociados con el control y el aumento del almacenamiento y contenido de calcio SR.

Figura 13: El efecto inotrópico positivo de S100A1ct<sub>6/11</sub> en los cardiomiocitos es aditivo e independiente de la estimulación β-adrenérgica y la señalización, respectivamente.

(A) muestra una inmunoprecipitación Western representativa que emplea anticuerpos fosfoespecíficos revelando que S100A1ct<sub>6/11</sub> no recluta ni altera la señalización del receptor β-adrenérgico (βAR) que incluye actividad de quinasa dependiente de cAMP (PKA) en el retículo sarcoplásmico (fosfolamban, PLB) y sarcomérica (troponina I, TnI) en condiciones basales y estimulación βAR. En apoyo de esto, la figura 13B muestra que los efectos inotrópicos de S100A1ct<sub>6/11</sub> son aditivos y se conservan bajo estimulación βAR evaluada en cardiomiocitos estimulados en campo FURA2-AM empleando microscopía digitalizada por epifluorescencia. Obsérvese que el efecto inotrópico principal del eje βAR-PKA se transmite mediante fosforilación de PLB-ser16 mejorada. S100A1ct<sub>6/11</sub> no incluye ni altera este mecanismo explicando su efecto inotrópico aditivo sobre la estimulación βAR. (n=60 células en cada grupo, \*P<0,05 frente a control, ANOVA en dos vías). 10<sup>-9</sup> Iso significa 10<sup>-9</sup> M de isoproterenol.

Figura 14: S100A1ct<sub>6/11</sub> controla la función diastólica RyR2 y modula la frecuencia fisiológica de la sonda diastólica SR en los cardiomiocitos ventriculares.

S100A1ct<sub>6/11</sub> modula la frecuencia diastólica de chispa de calcio de SR en cardiomiocitos ventriculares intactos e imita el efecto de la proteína S100A1 nativa impermeable a las células y el péptido del dominio C-terminal S100A1 de 20-méros en los cardiomiocitos ventriculares permeabilizados. La figura 14A muestra trazados confocales representativos de chispas de calcio en control de carga Fluo-3 AM y cardiomiocitos de rata ventriculares quiescentes tratados con S100A1ct<sub>6/11</sub>. La figura 14 B-D muestra que S100A1ct<sub>6/11</sub> controla diferencialmente la frecuencia y la amplitud diastólica de la chispa de calcio de SR. Mientras 100 nM S100A1ct<sub>6/11</sub> disminuye la frecuencia de la chispa de calcio bajo condiciones basales, una concentración S100A1ct<sub>6/11</sub> diez veces mayor (1000 nM) aumenta la frecuencia de la chispa de calcio (n=60 células en cada grupo, ANOVA de 2 vías).

Figura 15: El mecanismo molecular que transporta los efectos inotrópicos S100A1ct<sub>6/11</sub> simultáneamente protege a los cardiomiocitos de la liberación de calcio inducida por sobrecarga (SOICR) y las ondas de calcio, respectivamente.

El SOICR, siendo un patomecanismo crítico para la muerte cardíaca súbita arritmogénica, fue evocado in vitro empleando un protocolo publicado previamente por Isner y colaboradores (Venetucci et al., 2007, Circ Res 100: 105-111). La figura 15A muestra trazados confocales representativos de chispas de calcio en un cardiomiocito de control cargado con Fluo-3 AM (izquierda), cuya frecuencia y características espaciales aumentan dramáticamente bajo condiciones (estimulación  $\beta$ AR + cafeína 0,5 mM) resultando en SOICR (medio) como se describe por Venetucci et al., 2007, Circ Res. 100: 105-111). Obsérvese que el tratamiento con 1000 nM de S100A1ct<sub>6/11</sub> (figura 15A, derecha) antagoniza eficazmente la fuga de calcio SR. La figura 15B revela un análisis estadístico del impacto terapéutico de S100A1ct<sub>6/11</sub> normalizando la frecuencia anormal de la chispa de calcio y las características espaciales en presencia de isoproterenol/cafeína. La figura 15C representa el potente efecto antiarrítmico de S100A1ct<sub>6/11</sub> con trazados representativos de un cardiomiocito de control que exhibe ondas de calcio activadas por SOICR en presencia de estimulación  $\beta$ AR + cafeína 0,5 mM que se evitan completamente por 100 nM y 1000 nM de S100A1ct<sub>6/11</sub>. Dado que SOICR y las subsiguientes ondas de calcio son sustratos moleculares para las arritmias ventriculares letales y la muerte súbita cardíaca, estos experimentos revelan el singular perfil molecular de S100A1ct<sub>6/11</sub> combinando inotropía con protección de arritmias inducidas por calcio en cardiomiocitos (n=60 células en cada grupo, ANOVA de 2 vías). Es importante señalar que el efecto protector de S100A1ct<sub>6/11</sub> es eficaz a concentraciones (100 nM y 1000 nM) que ejercen acciones inotrópicas en cardiomiocitos (Figura 9) debido a la mayor carga de calcio SR. Por lo tanto, a pesar de su propio efecto potenciador sobre resequestrado de calcio SR, S100A1ct<sub>6/11</sub> antagoniza efectivamente el SOICR activado por  $\beta$ AR, resaltando el perfil molecular único combinando acciones inotrópicas con potencia antiarrítmica. Akin S100A1ct<sub>6/11</sub>, S100A1 viral mediada por sobreexpresión también previno  $\beta$ AR-desencadenado proarrítmica SR fuga en el corazón ventricular adulta cardiomiocitos con fugas RyR2s indicando que la célula permeable S100A1ct<sub>6/11</sub> imita el efecto antiarrítmico de la proteína S100A1 excesivamente expresada.

Figura 16: El mecanismo molecular que transporta S100A1ct<sub>6/11</sub> efectos inotrópicos simultáneamente protege a los cardiomiocitos de la muerte celular apoptótica debido a la prevención de SR fuga de calcio. S100A1ct<sub>6/11</sub> protege a los cardiomiocitos ventriculares adultos con RyR2s con fugas que se sensibilizan al calcio luminal por la exposición a largo plazo a la cafeína de la muerte celular apoptótica. La figura 16A muestra imágenes representativas de cardiomiocitos de control y S100A1ct<sub>6/11</sub> tratados con cafeína. Las puntas de flecha negras destacan las células muertas debido a la apoptosis inducida por fugas de calcio SR facilitada por RyR2 con fugas. El análisis estadístico reveló significativamente menos cardiomiocitos apoptóticos en el grupo tratado con S100A1ct<sub>6/11</sub>.

La Figura 16B muestra un gel de ADN representativo de dos experimentos independientes con ADN escalonado en los cardiomiocitos control pero no con S100A1ct<sub>6/11</sub> indicativos de una prevención de la apoptosis.

Figura 17: S100A1ct<sub>6/11</sub> resiste la escisión y la degradación en suero humano permitiendo la aplicación y la eficacia biológica a largo plazo in vivo.

El suero humano marcado con S100A1ct<sub>6/11</sub> in vitro (1  $\mu$ M) muestra S100A1ct<sub>6/11</sub> no segregado durante hasta 3 horas, indicando una alta estabilidad en suero como un requisito previo para la administración in vivo y la eficacia biológica a largo plazo. A-D muestran trazados representativos de análisis MALDI-TOF de muestras de suero humano marcadas con S100A1ct<sub>6/11</sub> 1  $\mu$ M in vitro en diferentes puntos temporales. Obsérvese que la figura A a través de D no revela escisión y degradación de S100A1ct<sub>6/11</sub> indicando alta estabilidad en un entorno rico en proteasas.

Figura 18: S100A1ct<sub>6/11</sub> ejerce efectos hemodinámicos in vivo significativos que dan como resultado un mejor comportamiento contráctil bajo condiciones basales y estimuladas con  $\beta$ AR.

Ratones Adultos macho C57/B6 (30 g BW) anestesiados que recibieron una sola aplicación intravenosa (i.v.) de 225 ng S100A1ct<sub>6/11</sub> (cuadrados) mostraron una mejora duradera de 3 horas de rendimiento contráctil ventricular izquierdo (panel izquierdo), que se conserva y es aditivo a isoproterenol (250 pg) i.v. (compárese con diamantes sólidos de animales de control). Obsérvese que el efecto in vivo refleja acciones in vitro de S100A1ct<sub>6/11</sub> en condiciones basales y  $\beta$ AR estimuladas. El efecto inotrópico de S100A1ct<sub>6/11</sub> in vivo fue independiente de la frecuencia cardíaca y su capacidad de respuesta a la estimulación  $\beta$ AR (panel derecho). S100A1ct<sub>6/11</sub> es también eficaz con retraso en el inicio después del uso intraperitoneal y subcutáneo. La figura 18 muestra un rendimiento

contráctil basal significativamente mejorado evaluado mediante cateterización ventricular izquierda en ratones anestesiados después de inyección i.v. de S100A1ct<sub>6/11</sub>. La ganancia de función se mantuvo bajo la estimulación  $\beta$ AR e independiente de la frecuencia cardíaca (n=7 animales en cada grupo, \*P<0,05 frente al animal de control correspondiente, ANOVA de 2 vías).

5 Figura 19: S100A1ct<sub>6/11</sub> ejerce significativos efectos hemodinámicos in vivo que son eficaces en respuesta al bloqueador de  $\beta$ 1AR metoprolol.

10 Ratones macho adultos C57/B6 (30 g BW) anestesiados que recibieron una sola aplicación intravenosa (i.v.) de 225 ng S100A1ct<sub>6/11</sub> 15 min después de la administración intraperitoneal (i.p.) de metoprolol (62,5  $\mu$ g) mostraron disminución similar en la frecuencia cardíaca (figura 19) sin anomalías de ECG, pero conservó la ganancia mediada por S100A1ct<sub>6/11</sub> en la función (Figura 20). La figura 19 muestra registros telemétricos representativos de ECG (sistemas DSI, Einthoven lead II) en un control (vehículo i.v.) y ratones tratados con S100A1ct<sub>6/11</sub> i.v. con similar desaceleración de la frecuencia cardíaca sin anomalías de la conducción en respuesta a metoprolol.

15 Figura 20: Muestra la eficacia inotrópica S100A1ct<sub>6/11</sub> conservada en presencia del bloqueador  $\beta$ 1AR de metoprolol en ratones anestesiados (panel izquierdo). Obsérvese que S100A1ct<sub>6/11</sub> antagonizó el efecto cronotrópico inotrópico negativo pero no negativo del metoprolol (panel derecho) destacando la viabilidad de la terapia combinada S100A1ct<sub>6/11</sub> y metoprolol para disfunción cardíaca (n=7 animales en cada grupo, \*P<0.05 vs. animal de control, ANOVA en dos vías).

20 Figura 21: S100A1ct<sub>6/11</sub> ejerce efectos terapéuticos significativos in vivo restableciendo la función hemodinámica en un modelo experimental de insuficiencia cardíaca de ratón.

25 El tratamiento diario S100A1ct<sub>6/11</sub> i.p. de ratones macho/hembra C57/B6 adultos con disfunción contráctil postisquémica a 225 ng (30 g de peso corporal) durante 2 semanas da como resultado un rendimiento y supervivencia cardíaca significativamente mejorados. La figura 21A representa el efecto terapéutico del tratamiento i.p. con S100A1ct<sub>6/11</sub> de la insuficiencia cardíaca que restaura el rendimiento ventricular izquierdo en ratones con disfunción contráctil evaluados mediante ecocardiografía en serie. La figura 21B muestra que el mejor comportamiento contráctil en ratones con insuficiencia cardíaca tratados con S100A1ct<sub>6/11</sub> se traduce en una supervivencia significativamente mejorada. (A, n=10 animales en cada grupo, B, 18 animales en cada grupo, \*P<0,05 frente a pre-MI, †P<0,01 frente a animales con insuficiencia cardíaca control, ANOVA en dos vías).

35 Figura 22: S100A1ct<sub>6/11</sub> ejerce efectos terapéuticos significativos in vivo, evitando la muerte celular apoptótica en el fallo del miocardio en un modelo animal experimental con insuficiencia cardíaca.

40 El tratamiento diario con S100A1ct<sub>6/11</sub> i.p. de ratones macho/hembra C57/B6 adultos con disfunción contráctil postisquémica a 225 ng (30 g de peso corporal) durante 2 semanas dio como resultado una apoptosis significativamente disminuida en los corazones que fallaban. Obsérvese que el efecto in vivo refleja la acción antiapoptótica de S100A1ct<sub>6/11</sub> en cardiomiocitos in vitro. La figura 22 muestra las tinciones representativas de TUNEL de un control de insuficiencia cardíaca (HF) y un corazón fallido tratado con S100A1ct<sub>6/11</sub> (2 semanas i.p.) donde los núcleos verdes indican roturas de la cadena de ADN marcadas por una sonda acoplada a FITC. Obsérvese que el corazón defectuoso tratado con S100A1ct<sub>6/11</sub> presenta menos núcleos apoptóticos (panel medio). El análisis estadístico reveló una reducción significativa de la apoptosis en los corazones fallidos tratados con S100A1ct<sub>6/11</sub> contribuyendo al efecto terapéutico global sobre la supervivencia (n=6 animales en cada grupo, P<0,01 frente a los corazones de control, ANOVA en dos vías).

50 Figura 23: S100A1ct<sub>6/11</sub> ejerce efectos terapéuticos significativos in vivo que protegen a los ratones con insuficiencia cardíaca de las taquiarritmias ventriculares letales desencadenadas con  $\beta$ AR.

55 El tratamiento diario con S100A1ct<sub>6/11</sub> i.p. de ratones macho/hembra C57/B6 adultos con disfunción contráctil postisquémica a 225 ng (30 g de peso corporal) durante 2 semanas protege de las fibrilaciones ventriculares desencadenadas con  $\beta$ AR en corazones con canales RyR2 permeables a calcio sensibilizados por la cafeína. El protocolo proarritmogénico en ratones con insuficiencia cardíaca fue adaptado del protocolo previamente publicado por Wayne Chen y colaboradores (Xiao et al., 2007, JBC 282: 34828-34838). La figura 23 muestra trazados representativos de ECG en un control de falla cardíaca y ratón tratado con S100A1ct<sub>6/11</sub> (2 semanas i.p.) expuesto a i.p. epinefrina/cafeína, dando lugar a un comienzo abrupto de fibrilación ventricular letal (panel izquierdo). Obsérvese que la fibrilación ventricular letal sólo ocurrió en 2 de cada 10 animales del grupo tratado con S100A1ct<sub>6/11</sub>, mientras que los ratones control de insuficiencia cardíaca mostraron una mortalidad del 80% (Contingencia probada por la prueba exacta de Fischer).

60 Figura 24: S100A1ct<sub>6/11</sub> mejora significativamente la fuerza de contracción isométrica en el músculo esquelético normal y enfermo. La incubación del músculo esquelético de extensor digitorum largo (EDL) intacto aislado de ratones machos C57/B6 de 12 semanas de edad con S100A1ct<sub>6/11</sub> (1  $\mu$ M) durante 45 min dio como resultado una fuerza isométrica y tetánica especular significativamente mejorada como se muestra en la figura 24A aplicando un método para el aislamiento muscular y la medición de la tensión isométrica como previamente publicado por los

inventores (Most et al., 2003, J. Biol. Chem. 278: 26356-26364). El tren tetánico se aplicó a 125 Hz durante 175 ms alcanzando una meseta de fuerza estable. Además, los ratones con insuficiencia cardíaca postinfarto miocárdico generados por los inventores como se describió anteriormente (Most et al., 2006, Circulation 114: 1258-1268) presentaron una función mejorada del músculo esquelético después de una inyección i.p. de 2 semanas S100A1ct<sub>6/11</sub> (225 ng, inyecciones diarias) como se muestra en la figura 24B. Este es un hallazgo significativo, ya que los principales síntomas clínicos como la fatiga y la capacidad de ejercicio deteriorada en pacientes con insuficiencia cardíaca son causados por la función del músculo esquelético y no están directamente relacionados con el gasto cardíaco. La figura 24A muestra que la aplicación extracelular de S100A1ct<sub>6/11</sub> (0,1-1 μM) aumenta significativamente la fuerza de contracción isométrica y tetánica de EDL de una manera dependiente de la dosis. La figura 23B muestra que la administración S100A1ct<sub>6/11</sub> sistémica en ratones con insuficiencia cardíaca atenúa la disfunción del músculo esquelético y mejora significativamente el rendimiento contráctil (n=5 músculos/animales en cada grupo, \*P<0,05 frente al control correspondiente, †P<0,01 vs control, ANOVA en dos vías).

Figura 25: Efecto de los péptidos S100A1 N-75-85-C (aminoácidos 75 a 85 de la proteína S100A1 humana expuesta en SEQ ID NO: 1), N-76-85-C (aminoácidos 76 a 85 de la proteína S100A1 humana N-77-85-C (aminoácidos 77 a 85 de la proteína S100A1 humana expuesta en la SEQ ID NO: 1), N-78-85-C (aminoácidos 78 a 85 de la proteína S100A1 humana expuesta en la SEQ ID NO: 1), N-79-85-C (aminoácidos 79 a 85 de la proteína S100A1 humana expuesta en la SEQ ID NO: 1) sobre las amplitudes transitorias del calcio en (1 Hz) cardiomiocitos ventriculares de rata aislados. Obsérvese que N-75-85-C y N-76-85-C tienen una potencia similar en la mejora del transiente de calcio. Cualquier eliminación adicional de aminoácidos N-terminales elimina el efecto inotrópico del péptido. n es igual al número de células ensayadas de tres preparaciones diferentes. \*P <0,05 frente al ligador y vehículo, ANOVA.

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Antes de que la presente invención se describa en detalle a continuación, debe entenderse que esta invención no se limita a la metodología, protocolos y reactivos particulares descritos aquí, ya que pueden variar. También se debe entender que la terminología usada en el presente documento tiene el propósito de describir únicamente realizaciones particulares y no pretende limitar el alcance de la presente invención que estará limitado solamente por las reivindicaciones adjuntas. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los mismos significados que comúnmente entienden los expertos en la técnica.

A continuación, se describirán los elementos de la presente invención. Estos elementos se listan con realizaciones específicas, sin embargo, debe entenderse que pueden combinarse de cualquier manera y en cualquier número para crear realizaciones adicionales. Los ejemplos descritos de manera diferente y las realizaciones preferidas no deben ser interpretados como limitantes de la presente invención solamente a las realizaciones explícitamente descritas. Esta descripción debe entenderse como soporte y abarca realizaciones que combinan las realizaciones explícitamente descritas con cualquier número de los elementos divulgados y/o preferidos. Además, cualquier permutación y combinación de todos los elementos descritos en esta solicitud debe considerarse divulgada por la descripción de la presente solicitud a menos que el contexto indique lo contrario. Por ejemplo, si en una realización del péptido para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con mal funcionamiento muscular de acuerdo con la presente invención, la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular comprende, consiste esencialmente o consiste en el motivo de aminoácido [V/I]-[V/I]-[L/M]-[V/I/M]-[A/G/S]-[A/V]-L-[T/A]-[V/A/I]-[A/M/V], y en otra realización el motivo hidrófilo comprende, consiste esencialmente en o consiste en el motivo de aminoácido hidrófilo Λ<sub>4</sub>-Θ<sub>2</sub>, en el que A y Θ son como se define en la presente a continuación y el motivo hidrófilo es preferiblemente directamente vinculados al término amino del motivo de aminoácido comprendido por la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular, un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos Λ<sub>4</sub>-Θ<sub>2</sub>-[V/I]-[V/I]-[L/M]-[V/I/M]-[A/G/S]-[A/V]-L-[T/A]-[V/A/I]-[A/M/V] es una realización del péptido para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno asociado con mal funcionamiento muscular de acuerdo con la presente invención.

Preferiblemente, los términos utilizados en el presente documento se definen como se describe en "Un glosario multilingüe de términos biotecnológicos: (Recomendaciones IUPAC)", H.G.W. Leuenberger, B. Nagel y H. Kölbl, Eds., Helvetica Chimica Acta, CH-4010 Basilea, Suiza, (1995).

Para la práctica la presente invención, a menos que se indique lo contrario, se emplean procedimientos convencionales de química, bioquímica, biología celular, y técnicas de ADN recombinante que se explican en la literatura relacionada (véase, por ejemplo, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2ª Edición, J. Sambrook y otros eds., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor 1989). Además, se emplean los métodos convencionales de la cardiología clínica que también se explican en la literatura en el sector (véase, por ejemplo, Practical Methods in Cardiovascular Research, S. Dhein et al. Eds., Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2005).

A lo largo de este documento y de las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra "comprenden" y variaciones tales como "comprende" y "comprendiendo", se entenderá que implica la inclusión de un entero o etapa o grupo de enteros o pasos, pero no la exclusión de cualquier otro entero o paso o

grupo de enteros o pasos. Como se usa en este documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales, a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

Un "péptido" en el contexto de la presente invención se refiere a una cadena de residuos de aminoácidos que pueden ser de origen natural o derivados de residuos de aminoácidos naturales y que están unidos preferiblemente por enlaces peptídicos, en donde el péptido consiste en no más de 100 residuos de aminoácidos o derivados de residuos de aminoácidos. El término "aminoácido" abarca aminoácidos de origen natural así como derivados de aminoácidos. Un "aminoácido pequeño" en el contexto de la presente invención es preferiblemente un aminoácido que tiene un peso molecular de menos de 125 Dalton. Preferiblemente, un aminoácido pequeño en el contexto de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en los aminoácidos glicina, alanina, serina, cisteína, treonina y valina, o derivados de los mismos. Un aminoácido no aromático hidrófobo en el contexto de la presente invención es preferiblemente cualquier aminoácido que tiene un índice de hidropatía Kyte-Doolittle mayor que 0,5, más preferiblemente mayor que 1,0, incluso más preferiblemente mayor que 1,5 y no es aromático. Preferentemente, un aminoácido no aromático hidrófobo en el contexto de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en los aminoácidos alanina (índice de hidropatía de Kyte Doolittle 1,8), metionina (índice de hidropatía de Kyte Doolittle 1,9), isoleucina (hidropatía de Kyte Doolittle Índice 4.5), leucina (índice de hidropatía de Kyte Doolittle 3.8) y valina (índice de hidropatía de Kyte Doolittle 4.2), o derivados de los mismos que tienen un índice de hidropatía de Kyte Doolittle como se ha definido anteriormente.

"Músculo" en el contexto de la presente invención significa preferiblemente tejido muscular o células musculares estriadas derivadas de tejido muscular estriado tal como células/tejido de músculo esquelético y células de músculo cardíaco (cardiomiocitos) y tejido de músculo cardíaco.

De acuerdo con la presente invención, el término "secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular" se refiere a una secuencia de aminoácidos que es capaz de potenciar y/o restaurar cualquier función específica del músculo, por ejemplo, aumentando el rendimiento contráctil de células musculares y tejido muscular, preferiblemente de tejido muscular estriado, más preferiblemente de células y tejidos de músculo cardíaco y esquelético. Dado que se supone que la función muscular apropiada depende estrechamente de un manejo funcional del calcio dentro de la célula muscular, el término "secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular" también se refiere a una secuencia de aminoácidos que es capaz de mejorar y/o restaurar el manejo del calcio/ciclicación, preferiblemente el retículo sarcoplásmico calcio manipulación/ciclicación en células musculares, preferiblemente músculo esquelético células y/o cardiomiocitos. El rendimiento del contractil en los miocitos puede medirse directamente, por ejemplo, evaluando la contractilidad estimulada por el campo eléctrico de un solo cardiomiocito usando la técnica de detección de contornos por vídeo (VED) (Most et al., 2004, J. Clin. Invest. 114: 1550-1563, Página 1561). El manejo del calcio se puede determinar evaluando los transientes del calcio utilizando indicadores de calcio fluorescente (Most et al., 2004, J. Clin. Invest. 114: 1550-1563, página 1561).

El término "potenciación" en el contexto de la presente invención, por ejemplo, potenciando la función muscular, el comportamiento contráctil y/o el manejo del calcio, significa que la función particular se incrementa/potencia independientemente de si la función es normal o defectuosa, Es decir, la célula muscular está sana o enferma. Preferentemente, "potenciación" significa que la función particular se incrementa en al menos 15%, preferiblemente en al menos 25%, preferiblemente en al menos 35%, más preferiblemente en al menos 45% y lo más preferiblemente en al menos 50% en comparación con un ajuste de control. Preferiblemente, el ajuste de control es la función muscular, el rendimiento contráctil y/o el manejo de calcio de un paciente sano o el promedio de un grupo de pacientes sanos.

El término "restaurar" en el contexto de la presente invención, por ejemplo, restablecer la función muscular, el comportamiento contráctil y/o la manipulación del calcio, preferiblemente significa que una función defectuosa se devuelve al menos al 50% de la función normal, preferiblemente al menos el 60% de la función normal, preferiblemente al menos el 70% de la función normal, más preferiblemente al menos el 80% de la función normal, más preferiblemente al menos el 85% de la función normal, incluso más preferiblemente al menos el 90% de la función normal, aún más preferiblemente a al menos 95% de la función normal, y lo más preferiblemente a al menos 100% de la función normal, en la que "función normal" significa un valor medio de la función exhibida por células musculares derivadas de una función normal de una persona que no sufre de ninguna enfermedad de los músculos. Por ejemplo, en el cateterismo ventricular izquierdo, el desarrollo de la fuerza se evalúa por la primera derivada del aumento de presión en el ventrículo izquierdo,  $+dp/dt$  [mm-Hg/seg], en la ecocardiografía, el rendimiento contractivo se evalúa por acortamiento fraccionario (FS%) en M-Mode o la fracción de eyección calculada (EF%) (Most et al., 2004, J. Clin. Invest. 114: 1550-1563, Most et al., 2006, Circulation 114, 1258-1268, Material y Métodos en el complemento en línea), en VED, la contractilidad se evalúa por acortamiento fraccionario (FS%) y velocidad de contracción ( $\mu\text{m}/\text{seg}$ ). El ciclo del calcio sólo puede evaluarse en células individuales - si se calibra - se mide en concentraciones de calcio libre nM. Normalmente "normal"  $+cdp/dt$  en ratones anestesiados puede oscilar entre 5000-8000 mm Hg/seg, "normal" Echo EF% 60-80%/FS% 40-70%, FS normal celular "normal" puede variar de 5-12% y los transientes de calcio calibrados podrían oscilar entre 200 y 400 nM.

El término "acción inotrópica" con respecto a un agente significa que dicho agente afecta la fuerza de la contracción muscular independientemente del tipo de músculo. "Acción inotrópica positiva" significa que la fuerza de la

contracción muscular aumenta, donde "acción inotrópica negativa" significa que la fuerza de la contracción del músculo está disminuida. El péptido para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con mal funcionamiento muscular de la presente invención exhibe una acción inotrópica positiva, preferiblemente in vitro así como in vivo. El efecto inotrópico de un agente, por ejemplo, del péptido para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno asociado con mal funcionamiento muscular de la presente invención, puede determinarse fácilmente in vitro, por ejemplo, determinando los transientes de calcio en miocitos estimulados con y sin el agente/péptido que se va a ensayar. Por ejemplo, los transientes de calcio pueden evaluarse en cardiomiocitos estimulados en campo FURA2-AM empleando la microscopía digitalizada por epifluorescencia (Most et al., 2004, J. Clin. Invest. 114: 1550-1563, página 1561). Cualquier indicador fluorescente de calcio puede usarse en lugar de FURA-2AM como un miembro de la familia de indicadores de calcio Fluo o Rhod-2AM. El principal subyacente sigue siendo el mismo. Alternativamente, también se pueden usar mediciones transitorias de calcio en cardiomiocitos aislados con parche (Kettlewell/Most et al., 2005, J. Mol. Cell. Cardiol., 200: 900-910, página 901). El efecto inotrópico positivo de un péptido también se puede ensayar in vivo, por ejemplo, determinando el comportamiento contráctil por cateterización ventricular izquierda en ratones anestesiados con y sin la administración del péptido. Por lo general, en este experimento, la contractilidad se describe como la primera derivada de la elevación máxima de la presión del ventrículo izquierdo (+dp/dt máx.) (Most et al., 2004, J. Clin. Invest. 114: 1550-1563, Most et al., 2006, Circulation 114: 1258-1268). Alternativamente, puede utilizarse la ecocardiografía (Most et al., 2006, Circulation 114: 1258-1268).

El término "potenciar y/o restaurar el ciclo del calcio" en el contexto de la presente invención significa que el ciclo del calcio en los miocitos, preferiblemente el ciclo del calcio del retículo sarcoplásmico, se mejora en condiciones normales/no patológicas o se restablece a la función normal como se especifica anteriormente en condiciones patológicas, es decir, si el ciclo del calcio es defectuoso. El ciclo de calcio defectuoso puede ser el resultado de la disminución del contenido de calcio en el retículo sarcoplásmico, la reducción de la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico durante el acoplamiento excitación-contracción, la pérdida de calcio del retículo sarcoplásmico en las células musculares quiescentes, por ejemplo, debido a los canales de liberación de calcio del retículo sarcoplásmico RyR con fugas, aumento de la frecuencia de chispas de calcio o reducción o disminución de la reabsorción de calcio en el retículo sarcoplásmico y/o en las mitocondrias después de la contracción, por ejemplo, debido a un mal funcionamiento o fallo del retículo sarcoplásmico/retículo endoplásmico ATPasa (SERCA). Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, el ciclo de calcio puede mejorarse o restaurarse preferiblemente mejorando dichos parámetros, por ejemplo, aumentando el contenido de calcio del retículo sarcoplásmico, aumentando la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico durante el acoplamiento excitación-contracción, reduciendo la fuga de calcio del retículo sarcoplásmico en células quiescentes del músculo, reduciendo la frecuencia de chispas de calcio, y/o mejorando la reabsorción de calcio en el retículo sarcoplásmico o la mitocondria. Sin estar ligados a esta teoría, se supone que el ciclo de calcio defectuoso es una de las razones principales del rendimiento contráctil defectuoso, por ejemplo, la disfunción contráctil, de las células musculares. Así, se supone que potenciar o restaurar el ciclo del calcio también mejora y/o restaura el rendimiento contráctil.

En el contexto de la presente invención, el término "rendimiento contráctil" abarca cualquier función que está asociada con la contracción muscular, por ejemplo, la fuerza de contracción muscular o el momento de la contracción muscular. En el caso de las contracciones tetánicas del músculo esquelético caen también dentro del término "rendimiento contráctil". "Rendimiento contráctil defectuoso" se refiere a la disfunción contráctil cuando se compara con los valores medios de células musculares normales o sanas o tejido. Por ejemplo, el rendimiento contráctil de una célula o tejido muscular se considera defectuoso si, por ejemplo, la fuerza de contracción de una célula o tejido muscular se desvía del valor medio de las células musculares normales o sanas en un 10% como mínimo, preferiblemente al menos 20%, preferiblemente al menos 30%, más preferiblemente al menos 40%, y lo más preferiblemente al menos 50%, donde el término "desviar" puede referirse a valores inferiores al valor medio normal o a valores más altos que el valor normal medio, preferentemente se refiere a valores inferiores al valor promedio normal. Por ejemplo, para los seres humanos conscientes un ecocardiograma EF cardíaco% por debajo del 50% se considera como inicio de la insuficiencia cardíaca. El porcentaje normal de EF% consciente del corazón humano es de alrededor del 65-70%. Preferentemente, el término "mejora y/o restablecimiento del rendimiento" contráctil significa el aumento de la fuerza contráctil de las células musculares o tejidos, preferiblemente células del músculo esquelético o células o tejido del tejido o del músculo cardíaco, así como la corrección del momento defectuoso de las contracciones de las células musculares. En este contexto, el término "tiempo defectuoso" se refiere a eventos de contracción muscular temporalmente inapropiados tales como arritmias en el músculo cardíaco o temblor o contracciones del tejido del músculo esquelético.

El "potencial antiarrítmico" en el contexto del péptido aquí descrito significa que el péptido es capaz de reducir contracciones musculares temporalmente inapropiadas, es decir, eventos arrítmicos en miocitos, preferiblemente en cardiomiocitos y tejido cardíaco. El péptido descrito en el presente documento protege preferiblemente a los cardiomiocitos de la liberación de calcio inducida por sobrecarga almacenada en forma proarrítmica (SOICR), que es un patomecanismo crítico subyacente a la muerte cardíaca súbita arritmogénica, por ejemplo, por arritmias ventriculares letales. En una realización preferida, el péptido aquí descrito combina la acción inotrópica con la protección contra arritmias, preferiblemente arritmias inducidas por calcio en cardiomiocitos. El experto en la materia puede determinar fácilmente si un péptido presenta una potencia antiarrítmica, por ejemplo, evaluando si el péptido a ensayar es capaz de proteger cardiomiocitos, preferiblemente cardiomiocitos ventriculares, con RyR2 fugas

sensibilizadas al calcio luminal a partir de  $\beta$ AR desencadenante proarritmogénico SOICR y ondas de calcio. Por ejemplo, los cardiomiocitos ventriculares normales pueden tratarse con isoproterenol  $10^{-7}$  M y cafeína 0,5 mM con y sin que el péptido potencialmente exhiba potencia antiarritmíca y monitorizar la concentración de calcio diastólico. En los cardiomiocitos que fallan, el tratamiento con isoproterenol  $10^{-7}$  M o una catecolamina equiefectiva (por ejemplo, dobutamina, noradrenalina, adrenalina) solo puede usarse para desenmascarar alteraciones moleculares proarritmicas con respecto al manejo del calcio. Además, pueden usarse otros agentes que mejoran el monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) receptor secundario  $\beta$ -adrenérgico corriente abajo, como los inhibidores de fosfodiesterasa (rolipram, enoximon) a dosis apropiadas equiefectivas, con o sin cafeína. SOICR puede ser identificado por mediciones confocales microscópicas de la onda de calcio y la chispa en los cardiomiocitos fluorescentes con carga de indicador de calcio (Voelkers et al., 2007, *Cell Calcium* 41: 135-143, página 136) o como ondas diastólicas de calcio/liberación en indicador de calcio fluorescente estimulado por campo eléctrico cargado (Most et al., 2004, *J. Clin. Invest.* 114: 1550-1563) y por microscopía epifluorescente de cardiomiocitos con parchado con pinza (Kettlewell et al., 2005, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 39: 900-910, página 901). Alternativamente, el SOICR y los equivalentes de onda de calcio tales como las postcontracciones tardías o tempranas pueden evaluarse mediante contracciones diastólicas en cardiomiocitos estimulados por campo eléctrico mediante VED (Most et al., 2004, *J. Clin. Invest.* 114: 1550-1563).

En el contexto de la presente invención, el término "aminoácidos carboxiterminales de una proteína S100" se refiere preferiblemente a los 20 aminoácidos carboxiterminales de una proteína S100, por ejemplo, a los aminoácidos 75 a 94 de la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 1, es decir, la secuencia de aminoácidos Y-V-L-V-A-A-L-T-V-A-C-N-N-F-F-W-E-N-S (SEQ ID NO: 2), más preferiblemente a los 25 aminoácidos carboxiterminales de una proteína S100, y lo más preferiblemente a los 30 aminoácidos carboxiterminales de una proteína S100.

El término "capaz de penetrar las membranas celulares" en el contexto del péptido aquí descrito significa que el péptido es capaz de atravesar las membranas celulares de células intactas, en el que preferiblemente la célula es una célula de vertebrado, más preferiblemente una célula de mamífero, tal como un ratón, cabra, oveja, perro, gato, cerdo, vaca o caballo, etc., más preferiblemente una célula humana, preferiblemente, una célula en el contexto de la presente invención es una célula muscular, preferiblemente una célula de músculo esquelético o un cardiomiocito. Así, lo más preferiblemente la célula en el contexto de la presente invención es una célula de músculo de mamífero. El experto en la materia puede evaluar fácilmente si un péptido es capaz de penetrar en las membranas celulares, por ejemplo marcando dicho péptido, por ejemplo, con un marcador radiactivo o fluorescente, e incubando el péptido marcado con células intactas, preferiblemente células de músculo de mamífero, cardiomiocitos ventriculares de rata y evaluar si el péptido marcado puede detectarse dentro de las células, por ejemplo, en el citoplasma de las células intactas, por ejemplo, mediante microscopía de fluorescencia (Most et al., 2005, *J. Cell Sci.* 118: 42-431, página 422, Voelkers et al., 2007, *Cell Calcium* 41: 135-143, página 136).

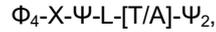
Una proteína S100 de unión a calcio en el contexto de la presente invención se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en proteína S100 de unión al calcio A1, S100, proteína S100de unión al calcio Z, proteína S100 de unión al calcio T, proteína S100 de unión al calcio S y la cadena  $\alpha$  de la proteína S100. Más preferiblemente, la proteína S100 de unión al calcio en el contexto de la presente invención es S100 A1. La proteína S100 de unión al calcio en el contexto de la presente invención puede ser de cualquier especie, por ejemplo, humana o de otra proteína S100 de primate, ratón o rata, y es preferiblemente de origen humano. Ejemplos preferidos de proteínas de unión a calcio S100 son aquellas accesibles por los siguientes números de acceso GenBank o Ref Seq: XP\_001494920.1, XP\_001365057.1, XP\_001140144, XP\_513820.2, XP\_0011111052.1, CAI19674.1, XP\_537265.1, NP\_001092512.1, NP\_006262.1, NP\_001127319.1, AAB20539.2, NP\_001007637.1, NP\_035439.1, XP\_002196029.1, XP\_001332692.1, NP\_001082820.1, XP\_001504000.2, NP\_570128.2, XP\_526887.2, XP\_226710.1, XP\_607154. 2, XP\_853219.1, NP\_001074628.1, NP\_001013513.1, AAN63527.1, AC168060.1 y XP\_001344575.2.

En el contexto de la presente invención, el término "tratar" una enfermedad o trastorno significa que una afección de la enfermedad se mejora independientemente de si se elimina la causa de la enfermedad, es decir, se cura el individuo que tiene la enfermedad o solamente se disminuyen los síntomas. Por lo tanto, a pesar de que se asume que el péptido descrito en este documento ejerce sus efectos terapéuticos mediante la estabilización y/o restauración del ciclo de calcio/manipulación en células musculares, y por lo tanto, mejorando el rendimiento contráctil de dichas células, el péptido también puede usarse para el tratamiento de las enfermedades musculares que no son causadas por el ciclo de calcio defectuoso. Por ejemplo, los síntomas de un trastorno del músculo esquelético, tales como la debilidad muscular, que no son causados por o no están asociados con el ciclo de calcio defectuoso en las células musculares, también están disminuidos por el péptido descrito en el presente documento.

El término "individuo" en el contexto de la presente invención preferiblemente se refiere a un paciente animal, que sufre preferiblemente de un trastorno del músculo cardíaco o un trastorno del músculo esquelético o que sufre de ambos. Un paciente animal es preferiblemente un paciente vertebrado, más preferiblemente un paciente mamífero, tal como un animal domesticado, por ejemplo, un ratón, rata, gato, cobaya, conejo, perro, cerdo, vaca o caballo. Más preferiblemente, un paciente animal es un paciente humano y el término "individuo" se refiere a un paciente humano que sufre de un trastorno muscular, preferiblemente de un trastorno del músculo cardíaco y/o un trastorno del músculo esquelético. En el contexto de la evaluación de las características funcionales del péptido descrito en el

presente documento, el término "individuo" se refiere preferiblemente a un animal experimental, tal como un ratón, rata, conejo o primate, más preferiblemente dicho término en este contexto se refiere a un modelo animal con insuficiencia cardíaca como el modelo de ratón o rata de postinfarto miocárdico (ratón: Most et al., 2006, Circulation 114: 1258-1268, suplemento, rata: Most et al., 2004, J. Clin. Invest. 114: 1550-1563).

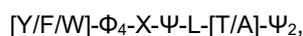
En un primer aspecto, la presente invención proporciona un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular que comprende o consiste en el motivo de aminoácido



donde  $\Phi$  y  $\Psi$  son en cada caso un aminoácido no aromático hidrófobo seleccionado independientemente, y X es cualquier aminoácido, preferiblemente un aminoácido pequeño, en el que la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular no contiene más de 18 aminoácidos continuos, por ejemplo, no más de 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11 o 10 aminoácidos continuos de los aminoácidos carboxiterminales de una proteína A1 de unión al calcio S100, el péptido tiene una longitud total de 100 aminoácidos máximos, por ejemplo, máximo 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, o 10 aminoácidos, y el péptido exhibe una acción inotrópica positiva para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con mal funcionamiento muscular; en el que el trastorno es un trastorno del músculo cardíaco y/o esquelético; en el que el (a) trastorno del músculo cardíaco se selecciona del grupo que consiste en disfunción contráctil postisquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, choque cardiogénico, choque séptico, infarto de miocardio, cardiomiopatía, disfunción de válvulas cardíacas y trastorno ventricular y (b) trastorno del músculo esquelético se selecciona del grupo que consiste en distrofia muscular, debilidad muscular, atrofia muscular, miositis, enfermedad del núcleo central, miopatía de la vara nemalina, miopatía miotubular centronuclear, oftalmoplejía del ojo, miopatía mitocondrial. L se refiere al aminoácido leucina, T al aminoácido treonina, y A al aminoácido alanina. En una realización preferida, el péptido tiene una longitud entre 10 y 80 aminoácidos, más preferiblemente entre 10 y 70 aminoácidos, más preferiblemente entre 10 y 60 aminoácidos, más preferiblemente entre 10 y 50 aminoácidos, incluso más preferiblemente entre 10 y 40 aminoácidos, incluso más preferiblemente entre 10 y 30 aminoácidos, lo más preferiblemente el péptido tiene una longitud de entre 10 y 20 aminoácidos. En una realización preferida, el péptido tiene 15 o 16 aminoácidos de longitud.

Preferiblemente, el péptido para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con un mal funcionamiento muscular de acuerdo con la presente invención con la excepción de la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular difiere significativamente de los aminoácidos carboxiterminales de una proteína A1 de unión al calcio S100, a partir de una proteína S100 de unión al calcio seleccionada del grupo que consiste en la proteína de unión al calcio S100 A1, la proteína Z de unión al calcio S100, la proteína T de unión al calcio S100, la proteína S de unión al calcio S100 y la cadena  $\alpha$  de la proteína S100 y lo más preferiblemente difiere significativamente del carboxi-terminal de cualquier proteína de unión al calcio S100. Más preferiblemente, el péptido con la excepción de la secuencia de aminoácidos potenciadora de la función muscular difiere significativamente de la secuencia de aminoácidos de una proteína de unión a calcio S100, preferiblemente de una proteína de unión a calcio S100 seleccionada del grupo que consiste en proteína A1 de unión al calcio S100, proteína Z de unión al calcio S100, proteína T de unión al calcio S100 y proteína S de unión al calcio S100, y lo más preferiblemente difiere significativamente de la secuencia de aminoácidos de cualquier proteína de unión al calcio S100. El término "difiere significativamente" significa que las secuencias de aminoácidos son al menos 80% diferentes, más preferiblemente al menos 85%, más preferiblemente al menos 90%, aún más preferiblemente al menos 95% y más preferiblemente 100% diferentes. La diferencia en las secuencias puede evaluarse alineando las secuencias polipeptídicas. Tales herramientas de alineación son bien conocidas por el experto en la técnica y pueden obtenerse, por ejemplo, en la World Wide Web, por ejemplo, ClustalW ([www.ebi.ac.uk/clustalw](http://www.ebi.ac.uk/clustalw)) o Align (<http://www.ebi.ac.uk/emboss/align/index.html>) usando valores estándar, preferiblemente para alinear EMBOSS::aguja, Matriz: Blosum62, Gap Open 10.0, Gap Extend 0.5. Se dice que los residuos en dos o más secuencias polipeptídicas difieren entre sí si los residuos que están alineados en la mejor alineación de secuencias difieren entre sí. La "mejor alineación de secuencias" entre dos polipéptidos se define como la alineación que produce el mayor número de residuos idénticos alineados.

En una realización preferida del péptido para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno asociado con mal funcionamiento muscular de acuerdo con la presente invención, la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular comprende, consiste esencialmente o consiste en el motivo de aminoácido



donde  $\Phi$  y  $\Psi$  son en cada caso un aminoácido hidrófobo no aromático seleccionado independientemente, y X es cualquier aminoácido, preferiblemente un aminoácido pequeño. El aminoácido hidrófobo no aromático y el aminoácido pequeño son como se han definido anteriormente.

En una realización preferida, la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular del péptido forma una estructura  $\alpha$ -helicoidal.

En una realización particularmente preferida, el péptido es capaz de penetrar en las membranas celulares, preferiblemente membranas celulares de vertebrados, incluso más preferiblemente membranas de células de mamífero, aún más preferiblemente membranas de células de músculo de mamífero y más preferiblemente membranas de células de músculo esquelético de mamífero y membranas de cardiomiocitos de mamíferos.

5 Preferiblemente, el péptido es capaz de penetrar en las membranas celulares como se ha definido anteriormente en un entorno fisiológico tal como en un medio de cultivo, por ejemplo, para cultivo de tejidos de mamíferos, y/o en fluidos corporales tales como en sangre. Así, lo más preferiblemente, el péptido es capaz de penetrar las membranas celulares *in vivo* cuando se administra por vía de administración parenteral tal como por inyección intravenosa.

10 En una realización preferida, el péptido no contiene más de 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, o 10 aminoácidos continuos de los aminoácidos carboxiterminales de una proteína de unión a calcio S100 seleccionada del grupo consistente en la proteína A1 de unión al calcio S100, la proteína Z de unión al calcio S100, la proteína T de unión al calcio S100, la proteína S de unión al calcio S100 y la cadena  $\alpha$  de la proteína S100, donde la proteína S100 de unión al calcio es preferiblemente de origen humano, más preferiblemente de cualquier especie. De este modo, preferiblemente el péptido no contiene más de 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11 o 10 aminoácidos continuos de los aminoácidos carboxiterminales de una proteína de unión de calcio A1, no contiene más de 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11 o 10 aminoácidos continuos de los aminoácidos carboxiterminales de una proteína Z de unión al calcio S100, no contiene más de 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11 o 10 aminoácidos continuos de los aminoácidos carboxiterminales de una proteína T de unión al calcio S100, no contiene más de 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11 o 10 aminoácidos continuos de los aminoácidos carboxiterminales de una proteína S de unión al calcio S100, y no contiene más de 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11 o 10 aminoácidos continuos de los aminoácidos carboxi-terminal de una cadena alfa de la proteína S100, en donde la proteína S100 de unión al calcio es preferiblemente de origen humano, más preferiblemente de cualquier especie. En una realización más preferida, el péptido no contiene más de 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11 o 10 aminoácidos continuos de los aminoácidos carboxiterminales de cualquier proteína S100 de unión al calcio preferiblemente de origen de los humanos, más preferentemente de cualquier especie. En particular, el péptido no comprende o consiste en la secuencia Y-V-V-L-V-A-A-L-T-V-A-C-N-N-F-F-W-E-N-S (SEQ ID NO: 2), es decir, los aminoácidos 75 a 94 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1.

30 En una realización preferida particular, el péptido exhibe la capacidad de aumentar el rendimiento contráctil y/o el ciclo del calcio en los miocitos, preferiblemente en células del músculo esquelético o cardiomiocitos.

En una realización particularmente preferida, el péptido exhibe un potencial antiarrítmico en miocitos, preferentemente en cardiomiocitos, y de este modo es preferiblemente capaz de proteger miocitos y tejido cardíaco de arritmias, preferiblemente de arritmias desencadenadas por catecolaminas, preferiblemente de arritmias ventriculares que con frecuencia son la causa de muerte súbita cardíaca. Preferiblemente, el péptido presenta el potencial antiarrítmico *in vitro* así como *in vivo*. Preferiblemente, el péptido muestra la capacidad de proteger a un individuo frente a taquiarritmias ventriculares letales, preferiblemente de taquiarritmias ventriculares letales desencadenadas por receptor  $\beta$ -adrenérgico ( $\beta$ AR), preferiblemente de taquiarritmias ventriculares letales desencadenadas por catecolaminas. Preferiblemente, el potencial antiarrítmico *in vivo* se observa cuando el péptido se administra a través de una vía de administración parenteral. El potencial antiarrítmico de un péptido puede evaluarse *in vitro*, por ejemplo, examinando si el péptido protege cardiomiocitos de SOICR como se ha descrito anteriormente. El potencial antiarrítmico de un péptido puede evaluarse *in vivo*, por ejemplo, examinando el efecto de un tratamiento con el péptido sobre la mortalidad causada por taquiarritmias desencadenadas por  $\beta$ AR en un modelo animal de insuficiencia cardíaca, por ejemplo, en un modelo de ratón postinfarto de miocardio (Most et al., 2006, *Circulation* 114: 1258-1268, suplemento). Por ejemplo, el péptido puede administrarse a ratones con disfunción contráctil postisquémica, preferiblemente por vía parenteral, tal como por vía intraperitoneal, intravenosa o subcutánea, diariamente o cada segundo día durante varios días, tal como 6, 7, 8, o 9 días, hasta unas pocas semanas, tales como 2, 3, o 4 semanas, preferiblemente 2 semanas. Las taquiarritmias ventriculares letales pueden desencadenarse en los animales después de un cierto período de tratamiento con el péptido, por ejemplo después de 7, 8, 9, 10 días o después de 2 semanas, mediante administración de epinefrina, por ejemplo, a una concentración en el intervalo de 1,5 a 2,5 mg/kg, preferiblemente a una concentración de 2 mg/kg, en combinación de cafeína, por ejemplo, a una concentración en el intervalo de 100 a 140 mg/kg, preferiblemente a una concentración de 120 mg/kg. La fibrilación ventricular letal puede ser monitorizada por ECG telemétrico (véase, por ejemplo, Xiao et al., 2007, *J. Biol. Chem.* 282: 34828-34838).

En otra realización preferida, el péptido tiene la capacidad de reducir la frecuencia de chispas de calcio en miocitos tales como células del músculo esquelético y cardiomiocitos, preferiblemente en cardiomiocitos. Preferiblemente, el péptido muestra la capacidad de reducir la frecuencia de chispas de calcio *in vitro* así como *in vivo*. Preferiblemente, el efecto *in vivo* se observa cuando el péptido se administra mediante una vía de administración parenteral. Preferentemente, la "reducción" en este contexto significa que la frecuencia de la chispa de calcio en los miocitos tratados con el péptido es al menos 15%, más preferiblemente al menos 25%, aún más preferiblemente al menos 30% y más preferiblemente al menos 40% en comparación con los miocitos control que no han sido tratados con el péptido. Preferiblemente, esta capacidad depende de la concentración del péptido aplicado a los cardiomiocitos. Preferiblemente, el péptido tiene la capacidad de reducir la frecuencia de chispas de calcio en cardiomiocitos intactos cuando se añade al líquido en el que están presentes los cardiomiocitos. Por ejemplo, el péptido reduce

preferentemente la frecuencia de chispas de calcio en cardiomiocitos en reposo, por ejemplo, en cardiomiocitos ventriculares de rata quiescentes en cultivo, cuando se añade al medio de los cardiomiocitos a una concentración en el intervalo de 50 nM a 500 nM, preferiblemente cuando se aplica a una concentración en el intervalo de 50 nM a 250 nM, más preferiblemente cuando se aplica a una concentración en el intervalo de 75 a 150 nM, y lo más preferiblemente cuando se aplica a 100 nM, mientras que la frecuencia de chispa de calcio aumenta cuando se aplica a una concentración de 600 nM o superior, preferiblemente a una concentración de 700 nM o superior, más preferiblemente a una concentración de 800 nM o superior, aún más preferiblemente a una concentración de 900 nM o superior, y lo más preferiblemente a una concentración de 1000 nM o superior (Voelkers M. et al., 2007, Cell Calcium 41: 135-143). Por tanto, el experto en la materia puede determinar fácilmente si un péptido tiene la capacidad de reducir la frecuencia de chispas de calcio. En una realización particularmente preferida, el péptido presenta un potencial antiarrítmico y la capacidad para reducir la frecuencia de chispas de calcio como se ha descrito anteriormente.

En otra realización preferida, el péptido protege los miocitos, preferiblemente las células del músculo esquelético y/o los cardiomiocitos frente a la muerte celular apoptótica, preferiblemente frente a la muerte celular apoptótica inducida por calcio, preferiblemente frente a la pérdida de calcio del retículo sarcoplásmico desencadenante de muerte celular apoptótica. De este modo, preferentemente, el péptido presenta un potencial antiapoptótico. Preferiblemente, el péptido exhibe este efecto antiapoptótico *in vitro* así como *in vivo*. Preferiblemente, el péptido impide la muerte celular apoptótica en el fallo del miocardio *in vivo*, es decir, protege a los cardiomiocitos en el fallo del miocardio a causa de la muerte celular apoptótica *in vivo*. Preferiblemente, se observa el efecto protector *in vivo* cuando el péptido se administra mediante una vía de administración parenteral. "Proteger" en este contexto significa que el grado de muerte celular apoptótica se reduce en las células tratadas con el péptido en comparación con un grupo control en al menos 20%, preferiblemente en al menos 30%, más preferiblemente en al menos 40% e incluso más preferiblemente en al menos 50%, y lo más preferiblemente en al menos 60%. El experto en la materia es capaz de probar esta característica *in vitro*, por ejemplo, observando el grado de apoptosis en los miocitos, preferiblemente en los cardiomiocitos ventriculares, con canales de liberación de calcio RyR con fugas que son sensibilizados al calcio luminal por exposición a largo plazo a la cafeína con y sin el péptido. Una indicación para la apoptosis es, por ejemplo, un genoma fragmentado que puede ser examinado, por ejemplo, por escaleras de ADN (Liu et al., 2005, Circulation 111: 90-96), liberación de citocromo-c o actividad de caspasa 3 (Most et al., 2003, J. Biol. Chem. 278: 48404 - 48412). El efecto antiapoptótico de un péptido puede evaluarse *in vivo* en un modelo animal experimental de insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, los ratones con disfunción contráctil postisquémica pueden tratarse con el péptido y el tejido cardíaco de los ratones tratados y de control puede evaluarse en cuanto a la extensión de los cardiomiocitos apoptóticos. El péptido se puede administrar preferentemente por vía parenteral, tal como por vía intraperitoneal, intravenosa o subcutánea, diariamente o cada segundo día durante varios días, tales como 6, 7, 8, o 9 días, hasta unas pocas semanas, tales como 2, 3, o 4 semanas, preferiblemente 2 semanas. La extensión de las células apoptóticas puede evaluarse mediante tinción TUNEL de secciones de tejido cardíaco con contraste Tnl y CD31 (Most et al., 2006, Circulation 114: 1258-1268). En una realización particularmente preferida, el péptido presenta un potencial antiarrítmico y protege a los miocitos de la muerte celular apoptótica como se ha descrito anteriormente.

En otra realización preferida, el péptido tiene la capacidad de prevenir y/o reducir la fuga de calcio del retículo sarcoplásmico, preferiblemente en miocitos quiescentes tales como células de músculo esquelético y cardiomiocitos. Preferiblemente, el péptido exhibe este efecto *in vitro* e *in vivo*. Preferiblemente, este efecto *in vivo* se observa cuando el péptido se administra mediante una vía de administración parenteral. Sin limitarse por esta teoría, se supone que el péptido estabiliza los canales de liberación de calcio del retículo sarcoplásmico RyR en su conformación cerrada, y reduce así las fugas de calcio de estos canales (Most et al., 2006, Circulation 114: 1258-1268, Voelkers M, Et al., 2007, Cell Calcium 41: 135-143). En una realización particularmente preferida, el péptido presenta un potencial antiarrítmico y previene y/o reduce la fuga de calcio como se ha descrito anteriormente.

En otra realización preferida, el péptido presenta la capacidad de restaurar la función hemodinámica *in vivo*. Preferiblemente, el péptido restaura la función hemodinámica en un individuo que sufre de insuficiencia cardíaca, tal como durante o después del infarto de miocardio. Preferiblemente, este efecto se observa cuando el péptido se administra a través de una vía de administración parenteral. El experto en la materia puede probar fácilmente un péptido para esta función, por ejemplo, utilizando un modelo experimental de falla cardíaca del ratón. Por ejemplo, el experto en la materia puede determinar el rendimiento cardíaco y la tasa de supervivencia en ratones con disfunción contráctil postisquémica con y sin la administración del péptido. El péptido se puede administrar preferentemente por vía parenteral, tal como por vía intraperitoneal, intravenosa o subcutánea, diariamente o cada segundo día durante varios días, tales como 6, 7, 8, o 9 días, hasta unas pocas semanas, tales como 2, 3, o 4 semanas, preferiblemente 2 semanas. El rendimiento ventricular izquierdo de los animales de experimentación puede evaluarse mediante ecocardiografía en serie (Most et al., 2003, J. Bio. Chem. 278, 33809-33817, Most et al., 2006, Circulation 114: 1258-1268). Preferiblemente, el péptido exhibe potencia antiarrítmica y la capacidad de restaurar la función hemodinámica *in vivo*.

En otra realización preferida, el péptido aumenta la fuerza de contracción isométrica y/o tetánica en el tejido del músculo esquelético, tal como fibras del músculo esquelético. Preferiblemente, el péptido exhibe este efecto *in vitro* e *in vivo*. Preferiblemente, este efecto *in vivo* se observa cuando el péptido se administra mediante una vía de

administración parenteral. El experto en la materia puede evaluar fácilmente esta función para un péptido dado, por ejemplo, mediante medición de la tensión isométrica en músculos intactos o fibras musculares tratadas con péptidos y no tratados, por ejemplo, músculos esqueléticos intactos del extensor digitorum largo, aislados de un animal experimental. Por ejemplo, el músculo aislado se puede incubar durante un cierto período de tiempo, tal como 30 a 5 60 minutos, preferiblemente 45 minutos, con el péptido a diferentes concentraciones, por ejemplo a una concentración en el intervalo de 500 nM a 4  $\mu$ M, preferiblemente a una concentración de 1  $\mu$ M. El músculo aislado puede entonces estimularse con un tren tetánico, por ejemplo, aplicado a 125 Hz durante 175 ms y la tensión isométrica puede medirse (Weisleder et al., 2006, J. Cell Biol. 174: 639-654). Preferiblemente, también se observa el efecto potenciador sobre la fuerza de contracción isométrica y/o tetánica para las fibras musculares aisladas de un 10 animal experimental que se trató sistemáticamente con el péptido, en el que preferiblemente el péptido se administró parenteralmente. Por lo tanto, en una realización preferida, el péptido atenúa la disfunción del músculo esquelético y mejora el rendimiento contráctil en células del músculo esquelético *in vivo* cuando se administra sistémicamente, preferentemente por vía parenteral, tal como por vía intraperitoneal, intravenosa o subcutánea. En una realización particularmente preferida, el péptido presenta la capacidad de aumentar la fuerza isquémica y tetánica de 15 contracción en las células del músculo esquelético, la capacidad para aumentar el rendimiento contráctil en cardiomiocitos y el potencial antiarrítmico descrito anteriormente.

En una realización particularmente preferida, el péptido presenta dos o más, por ejemplo, 2, 3, 4, o 5, preferiblemente todas las funciones anteriores, es decir, potencial antiarrítmico, potencial antiapoptótico, capacidad para reducir la frecuencia de chispas de calcio, la capacidad para prevenir y/o reducir la fuga de calcio del retículo sarcoplásmico, la capacidad para restablecer la función hemodinámica preferentemente en un individuo que sufre de 20 insuficiencia cardíaca y la capacidad para aumentar la fuerza de contracción isométrica y/o tetánica en las células del músculo esquelético y/o fibras. Preferiblemente, dichas funciones se pueden observar *in vitro* e *in vivo*. Preferiblemente, dichos efectos *in vivo* se pueden observar cuando el péptido se administra mediante una vía de 25 administración parenteral.

En una realización preferida de la presente invención,  $\Phi$  se selecciona en cada caso independientemente entre el grupo de aminoácidos que consiste en alanina, metionina, isoleucina, leucina y valina, preferiblemente  $\Phi$  en cada caso se selecciona independientemente entre metionina, isoleucina, leucina y valina. 30

En otra realización preferida de la presente invención,  $\Psi$  se selecciona en cada caso independientemente del grupo de aminoácidos que consiste en alanina, metionina, isoleucina, leucina y valina, preferiblemente  $\Psi$  en cada caso independientemente seleccionado de alanina, metionina, isoleucina, y valina. En una realización particularmente preferida de la presente invención,  $\Phi$  se selecciona en cada caso independientemente de metionina, isoleucina, 35 leucina y valina, y  $\Psi$  se selecciona en cada caso independientemente entre alanina, metionina, isoleucina y valina.

En otra realización preferida de la presente invención, X es un aminoácido pequeño, en el que el aminoácido pequeño preferiblemente no es prolina. Preferiblemente, X se selecciona del grupo de aminoácidos que consiste en glicina, alanina, serina, cisteína, treonina y valina, más preferiblemente X se selecciona del grupo que consiste en 40 glicina, alanina y serina. En una realización particularmente preferida de la presente invención,  $\Phi$  se selecciona en cada caso independientemente de metionina, isoleucina, leucina y valina,  $\Psi$  en cada caso se selecciona independientemente entre alanina, metionina, isoleucina y valina y X se selecciona entre glicina, alanina, serina, cisteína, treonina y valina, preferiblemente de glicina, alanina y serina.

En una realización particularmente preferida de la presente invención, la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos [V/I]-[V/I]-[L/M]-[V/I/M]-[A/G/S]-[A/V]-L-[T/A]-[V/A/I]-[A/M/V]. Esto significa que el motivo de aminoácidos es preferiblemente la secuencia [V/I]-[V/I]-[L/M]-[V/I/M]-[A/G/S]-[A/V]-L-[T/A]-[V/A/I]-[A/M/V]. 45

En una realización particularmente preferida del péptido para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con malfuncionamiento muscular de acuerdo con la presente invención, la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos  $V^1$ - $V^2$ - $L^3$ - $V^4$ - $A^5$ - $A^6$ - $L^7$ - $T^8$ - $V^9$ - $A^{10}$  (SEQ ID NO: 3), donde  $V^1$  y  $V^2$  pueden ser reemplazados independientemente por isoleucina, preferiblemente  $V^1$  no se reemplaza,  $L^3$  puede ser reemplazado por metionina, pero preferiblemente no se reemplaza,  $V^4$  puede sustituirse por isoleucina o metionina, preferiblemente por isoleucina,  $A^5$  puede ser reemplazado por glicina o serina, preferiblemente por serina,  $A^6$  puede ser reemplazado por valina,  $T^8$  puede ser reemplazado por alanina,  $V^9$  puede ser reemplazado por alanina o isoleucina, preferiblemente por alanina, y  $A^{10}$  puede ser reemplazado por metionina o valina, pero preferiblemente no se reemplaza, preferiblemente máximo 5, preferiblemente máximo 4, más preferiblemente máximo 3, incluso más preferiblemente máximo 2 y lo más preferiblemente máximo 1 aminoácido de la secuencia de aminoácidos  $V^1$ - $V^2$ - $L^3$ - $V^4$ - $A^5$ - $A^6$ - $L^7$ - $T^8$ - $V^9$ - $A^{10}$  se sustituye por otro aminoácido como se ha especificado anteriormente. En una realización preferida de la presente invención, máximo 3, por ejemplo, 1, 2 o 3 aminoácidos se reemplazan en la secuencia de aminoácidos más preferida, es decir, V-V-L-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 4), como se ha descrito anteriormente,. 50 55 60

En una realización particular preferida del péptido para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno asociado con un mal funcionamiento muscular de acuerdo con la presente invención, la secuencia de aminoácidos que mejora 65

la función muscular comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en V-V-L-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 4), IV-L-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 5), V-I-L-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 6), V-V-M-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 7), V-V-L-I-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 8), V-V-L-M-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 9), V-V-L-V-G-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 10), V-V-L-V-S-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 11), V-V-L-V-A-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 12), V-V-L-V-A-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 13), V-V-L-V-A-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 14), V-V-L-V-A-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 15), V-V-L-V-A-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 16), V-V-L-V-A-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 17), I-I-L-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 18), I-V-M-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 19), I-V-L-I-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 20), I-V-L-M-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 21), I-V-L-V-G-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 22), I-V-L-V-S-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 23), I-V-L-V-A-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 24), I-V-L-V-A-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 25), I-V-L-V-A-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 26), I-V-L-V-A-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 27), I-V-L-V-A-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 28), I-V-L-V-A-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 29), V-I-M-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 30), V-I-L-I-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 31), V-I-L-M-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 32), V-I-L-V-G-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 33), V-I-L-V-S-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 34), V-I-L-V-A-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 35), V-I-L-V-A-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 36), V-I-L-V-A-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 37), V-I-L-V-A-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 38), V-I-L-V-A-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 39), V-I-L-V-A-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 40), V-V-M-I-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 41), V-V-M-M-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 42), V-V-M-V-G-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 43), V-V-M-V-S-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 44), V-V-M-V-A-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 45), V-V-M-V-A-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 46), V-V-M-V-A-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 47), V-V-M-V-A-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 48), V-V-M-V-A-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 49), V-V-M-V-A-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 50), V-V-L-I-G-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 51), V-V-L-I-S-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 52), V-V-L-I-A-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 53), V-V-L-I-A-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 54), V-V-L-I-A-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 55), V-V-L-I-A-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 56), V-V-L-I-A-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 57), V-V-L-I-A-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 58), V-V-L-M-G-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 59), V-V-L-M-S-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 60), V-V-L-M-A-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 61), V-V-L-M-A-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 62), V-V-L-M-A-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 63), V-V-L-M-A-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 64), V-V-L-M-A-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 65), V-V-L-M-A-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 66), V-V-L-V-G-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 67), V-V-L-V-G-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 68), V-V-L-V-G-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 69), V-V-L-V-G-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 70), V-V-L-V-G-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 71), V-V-L-V-G-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 72), V-V-L-V-S-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 73), V-V-L-V-S-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 74), V-V-L-V-S-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 75), V-V-L-V-S-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 76), V-V-L-V-S-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 77), V-V-L-V-S-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 78), V-V-L-V-A-V-L-A-V-A (SEQ ID NO: 79), V-V-L-V-A-V-L-T-A-A (SEQ ID NO: 80), V-V-L-V-A-V-L-T-I-A (SEQ ID NO: 81), V-V-L-V-A-V-L-T-V-M (SEQ ID NO: 82), V-V-L-V-A-V-L-T-V-V (SEQ ID NO: 83), V-V-L-V-A-A-L-A-A-A (SEQ ID NO: 84), V-V-L-V-A-A-L-A-I-A (SEQ ID NO: 85), V-V-L-V-A-A-L-A-V-M (SEQ ID NO: 86), V-V-L-V-A-A-L-A-V-V (SEQ ID NO: 87), V-V-L-V-A-A-L-T-A-M (SEQ ID NO: 88), V-V-L-V-A-A-L-T-A-V (SEQ ID NO: 89), V-V-L-V-A-A-L-T-I-M (SEQ ID NO: 90), V-V-L-V-A-A-L-T-I-V (SEQ ID NO: 91), I-I-M-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 92), I-I-L-I-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 93), I-I-L-M-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 94), I-I-L-V-G-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 95), I-I-L-V-S-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 96), I-I-L-V-A-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 97), I-I-L-V-A-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 98), I-I-L-V-A-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 99), I-I-L-V-A-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 100), I-I-L-V-A-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 101), I-I-L-V-A-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 102), I-V-M-I-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 103), I-V-M-M-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 104), I-V-M-V-G-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 105), I-V-M-V-S-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 106), I-V-M-V-A-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 107), I-V-M-V-A-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 108), I-V-M-V-A-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 109), I-V-M-V-A-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 110), I-V-M-V-A-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 111), I-V-M-V-A-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 112), I-V-L-I-G-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 113), I-V-L-I-S-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 114), I-V-L-I-A-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 115), I-V-L-I-A-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 116), I-V-L-I-A-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 117), I-V-L-I-A-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 118), I-V-L-I-A-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 119), I-V-L-I-A-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 120), I-V-L-M-G-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 121), I-V-L-M-S-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 122), I-V-L-M-A-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 123), I-V-L-M-A-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 124), I-V-L-M-A-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 125), I-V-L-M-A-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 126), I-V-L-M-A-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 127), I-V-L-M-A-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 128), I-V-L-V-G-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 129), I-V-L-V-G-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 130), I-V-L-V-G-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 131), I-V-L-V-G-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 132), I-V-L-V-G-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 133), I-V-L-V-G-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 134), I-V-L-V-S-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 135), I-V-L-V-S-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 136), I-V-L-V-S-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 137), I-V-L-V-S-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 138), I-V-L-V-S-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 139), I-V-L-V-S-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 140), I-V-L-V-A-V-L-A-V-A (SEQ ID NO: 141), I-V-L-V-A-V-L-T-A-A (SEQ ID NO: 142), I-V-L-V-A-V-L-T-I-A (SEQ ID NO: 143), I-V-L-V-A-V-L-T-V-M (SEQ ID NO: 144), I-V-L-V-A-V-L-T-V-V (SEQ ID NO: 145), I-V-L-V-A-A-L-A-A-A (SEQ ID NO: 146), I-V-L-V-A-A-L-A-I-A (SEQ ID NO: 147), I-V-L-V-A-A-L-A-V-M (SEQ ID NO: 148), I-V-L-V-A-A-L-A-V-V (SEQ ID NO: 149), I-V-L-V-A-A-L-T-A-M (SEQ ID NO: 150), I-V-L-V-A-A-L-T-A-V (SEQ ID NO: 151), I-V-L-V-A-A-L-T-I-M (SEQ ID NO: 152), I-V-L-V-A-A-L-T-I-V (SEQ ID NO: 153), V-I-M-I-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 154), V-I-M-M-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 155), V-I-M-V-G-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 156), V-I-M-V-S-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 157), V-I-M-V-A-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 158), V-I-M-V-A-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 159), V-I-M-V-A-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 160), V-I-M-V-A-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 161), V-I-M-V-A-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 162), V-I-M-V-A-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 163), V-I-L-I-G-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 164), V-I-L-I-S-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 165), V-I-L-I-A-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 166), V-I-L-I-A-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 167), V-I-L-I-A-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 168), V-I-L-I-A-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 169), V-I-L-I-A-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 170), V-I-L-I-A-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 171), V-I-L-M-G-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 172), V-I-L-M-S-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 173), V-I-L-M-A-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 174), V-I-L-M-A-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 175), V-I-L-M-A-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 176), V-I-L-M-A-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 177), V-I-L-M-A-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 178), V-I-L-M-A-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 179), V-I-L-V-G-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 180), V-I-L-V-G-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 181), V-I-L-V-G-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 182), V-I-L-V-G-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 183), V-I-L-V-G-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 184), V-I-L-V-G-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 185), V-I-L-V-S-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 186), V-I-L-V-S-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 187), V-I-L-V-S-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 188), V-I-L-V-S-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 189), V-I-L-V-S-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 190), V-I-L-V-S-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 191), V-I-L-V-A-V-L-A-V-A (SEQ ID

NO: 192), V-I-L-V-A-V-L-T-A-A (SEQ ID NO: 193), V-I-L-V-A-V-L-T-I-A (SEQ ID NO: 194), V-I-L-V-A-V-L-T-V-M (SEQ ID NO: 195), V-I-L-V-A-V-L-T-V-V (SEQ ID NO: 196), V-I-L-V-A-A-L-A-A-A (SEQ ID NO: 197), V-I-L-V-A-A-L-A-I-A (SEQ ID NO: 198), V-I-L-V-A-A-L-A-V-M (SEQ ID NO: 199), V-I-L-V-A-A-L-A-V-V (SEQ ID NO: 200), V-I-L-V-A-A-L-T-A-M (SEQ ID NO: 201), V-I-L-V-A-A-L-T-A-V (SEQ ID NO: 202), V-I-L-V-A-A-L-T-I-M (SEQ ID NO: 203), V-I-L-V-A-A-L-T-I-V (SEQ ID NO: 204), V-V-M-I-G-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 205), V-V-M-I-S-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 206), V-V-M-I-A-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 207), V-V-M-I-A-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 208), V-V-M-I-A-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 209), V-V-M-I-A-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 210), V-V-M-I-A-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 211), V-V-M-I-A-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 212), V-V-M-M-G-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 213), V-V-M-M-S-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 214), V-V-M-M-A-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 215), V-V-M-M-A-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 216), V-V-M-M-A-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 217), V-V-M-M-A-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 218), V-V-M-M-A-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 219), V-V-M-M-A-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 220), V-V-M-V-G-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 221), V-V-M-V-G-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 222), V-V-M-V-G-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 223), V-V-M-V-G-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 224), V-V-M-V-G-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 225), V-V-M-V-G-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 226), V-V-M-V-S-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 227), V-V-M-V-S-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 228), V-V-M-V-S-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 229), V-V-M-V-S-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 230), V-V-M-V-S-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 231), V-V-M-V-S-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 232), V-V-M-V-A-V-L-A-V-A (SEQ ID NO: 233), V-V-M-V-A-V-L-T-A-A (SEQ ID NO: 234), V-V-M-V-A-V-L-T-I-A (SEQ ID NO: 235), V-V-M-V-A-V-L-T-V-M (SEQ ID NO: 236), V-V-M-V-A-V-L-T-V-V (SEQ ID NO: 237), V-V-M-V-A-A-L-A-A-A (SEQ ID NO: 238), V-V-M-V-A-A-L-A-I-A (SEQ ID NO: 239), V-V-M-V-A-A-L-A-V-M (SEQ ID NO: 240), V-V-M-V-A-A-L-A-V-V (SEQ ID NO: 241), V-V-M-V-A-A-L-T-A-M (SEQ ID NO: 242), V-V-M-V-A-A-L-T-A-V (SEQ ID NO: 243), V-V-M-V-A-A-L-T-I-M (SEQ ID NO: 244), V-V-M-V-A-A-L-T-I-V (SEQ ID NO: 245), V-V-L-I-G-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 246), V-V-L-I-G-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 247), V-V-L-I-G-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 248), V-V-L-I-G-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 249), V-V-L-I-G-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 250), V-V-L-I-G-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 251), V-V-L-I-S-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 252), V-V-L-I-S-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 253), V-V-L-I-S-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 254), V-V-L-I-S-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 255), V-V-L-I-S-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 256), V-V-L-I-S-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 257), V-V-L-I-A-V-L-A-V-A (SEQ ID NO: 258), V-V-L-I-A-V-L-T-A-A (SEQ ID NO: 259), V-V-L-I-A-V-L-T-I-A (SEQ ID NO: 260), V-V-L-I-A-V-L-T-V-M (SEQ ID NO: 261), V-V-L-I-A-V-L-T-V-V (SEQ ID NO: 262), V-V-L-I-A-A-L-A-A-A (SEQ ID NO: 263), V-V-L-I-A-A-L-A-I-A (SEQ ID NO: 264), V-V-L-I-A-A-L-A-V-M (SEQ ID NO: 265), V-V-L-I-A-A-L-A-V-V (SEQ ID NO: 266), V-V-L-I-A-A-L-T-A-M (SEQ ID NO: 267), V-V-L-I-A-A-L-T-A-V (SEQ ID NO: 268), V-V-L-I-A-A-L-T-I-M (SEQ ID NO: 269), V-V-L-I-A-A-L-T-I-V (SEQ ID NO: 270), V-V-L-M-G-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 271), V-V-L-M-G-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 272), V-V-L-M-G-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 273), V-V-L-M-G-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 274), V-V-L-M-G-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 275), V-V-L-M-G-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 276), V-V-L-M-S-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 277), V-V-L-M-S-A-L-A-V-A (SEQ ID NO: 278), V-V-L-M-S-A-L-T-A-A (SEQ ID NO: 279), V-V-L-M-S-A-L-T-I-A (SEQ ID NO: 280), V-V-L-M-S-A-L-T-V-M (SEQ ID NO: 281), V-V-L-M-S-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 282), V-V-L-M-A-V-L-A-V-A (SEQ ID NO: 283), V-V-L-M-A-V-L-T-A-A (SEQ ID NO: 284), V-V-L-M-A-V-L-T-I-A (SEQ ID NO: 285), V-V-L-M-A-V-L-T-V-M (SEQ ID NO: 286), V-V-L-M-A-V-L-T-V-V (SEQ ID NO: 287), V-V-L-M-A-A-L-A-A-A (SEQ ID NO: 288), V-V-L-M-A-A-L-A-I-A (SEQ ID NO: 289), V-V-L-M-A-A-L-A-V-M (SEQ ID NO: 290), V-V-L-M-A-A-L-A-V-V (SEQ ID NO: 291), V-V-L-M-A-A-L-T-A-M (SEQ ID NO: 292), V-V-L-M-A-A-L-T-A-V (SEQ ID NO: 293), V-V-L-M-A-A-L-T-I-M (SEQ ID NO: 294), V-V-L-M-A-A-L-T-I-V (SEQ ID NO: 295), V-V-L-V-G-V-L-A-V-A (SEQ ID NO: 296), V-V-L-V-G-V-L-T-A-A (SEQ ID NO: 297), V-V-L-V-G-V-L-T-I-A (SEQ ID NO: 298), V-V-L-V-G-V-L-T-V-M (SEQ ID NO: 299), V-V-L-V-G-V-L-T-V-V (SEQ ID NO: 300), V-V-L-V-G-A-L-A-A-A (SEQ ID NO: 301), V-V-L-V-G-A-L-A-I-A (SEQ ID NO: 302), V-V-L-V-G-A-L-A-V-M (SEQ ID NO: 303), V-V-L-V-G-A-L-A-V-V (SEQ ID NO: 304), V-V-L-V-G-A-L-T-A-M (SEQ ID NO: 305), V-V-L-V-G-A-L-T-A-V (SEQ ID NO: 306), V-V-L-V-G-A-L-T-I-M (SEQ ID NO: 307), V-V-L-V-G-A-L-T-I-V (SEQ ID NO: 308), V-V-L-V-S-V-L-A-V-A (SEQ ID NO: 309), V-V-L-V-S-V-L-T-A-A (SEQ ID NO: 310), V-V-L-V-S-V-L-T-I-A (SEQ ID NO: 311), V-V-L-V-S-V-L-T-V-M (SEQ ID NO: 312), V-V-L-V-S-V-L-T-V-V (SEQ ID NO: 313), V-V-L-V-S-A-L-A-A-A (SEQ ID NO: 314), V-V-L-V-S-A-L-A-I-A (SEQ ID NO: 315), V-V-L-V-S-A-L-A-V-M (SEQ ID NO: 316), V-V-L-V-S-A-L-A-V-A-V (SEQ ID NO: 317), V-V-L-V-S-A-L-T-A-M (SEQ ID NO: 318), V-V-L-V-S-A-L-T-A-V (SEQ ID NO: 319), V-V-L-V-S-A-L-T-I-M (SEQ ID NO: 320), V-V-L-V-S-A-L-T-I-V (SEQ ID NO: 321), V-V-L-V-A-V-L-A-A-A (SEQ ID NO: 322), V-V-L-V-A-V-L-A-I-A (SEQ ID NO: 323), V-V-L-V-A-V-L-A-V-M (SEQ ID NO: 324), V-V-L-V-A-V-L-A-V-V (SEQ ID NO: 325), V-V-L-V-A-V-L-T-A-M (SEQ ID NO: 326), V-V-L-V-A-V-L-T-A-V (SEQ ID NO: 327), V-V-L-V-A-V-L-T-I-M (SEQ ID NO: 328), V-V-L-V-A-V-L-T-I-V (SEQ ID NO: 329), V-V-L-V-A-A-L-A-A-M (SEQ ID NO: 330), V-V-L-V-A-A-L-A-A-V (SEQ ID NO: 331), V-V-L-V-A-A-L-A-I-M (SEQ ID NO: 332), y V-V-L-V-A-A-L-A-I-V (SEQ ID NO: 333).

Estas secuencias de aminoácidos son realizaciones específicas preferidas del motivo de aminoácido comprendido en el péptido para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con mal funcionamiento muscular de acuerdo con la presente invención. En otra realización, la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos anteriores, es decir, SEQ ID NO: 4 a 333, en donde dichas secuencias de aminoácidos tienen además o comprenden un residuo de tirosina unido directamente a su extremo N-terminal. Así, por ejemplo, en una realización preferida, la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos Y-V-V-L-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 390), es decir, la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 4 que tiene una tirosina directamente unida a su amino-terminal.

En otra realización particularmente preferida de la presente invención, la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos V-[V/I]-L-[V/I]-[A/S]-[A/V]-L-[T/A]-[V/A]-A (SEQ ID NO: 374), en la que la secuencia preferida es V-V-L-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 4), preferiblemente de un máximo de 4, más preferiblemente un máximo de 3, aún más preferiblemente, de manera máxima 2, y lo más

preferiblemente máximo 1 aminoácido se reemplaza como se especificó anteriormente. Por tanto, en una realización particularmente preferida de la presente invención, el motivo de aminoácido consiste en la secuencia de aminoácidos V-[V/I]-L-[V/I]-[A/S]-[A/V]-L-[T/A]-[V/A]-A (SEQ ID NO: 374), en la que la secuencia preferida es V-V-L-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 4), en la que preferiblemente es máxima 4, más preferiblemente máxima 3, incluso más preferiblemente máximo 2 y, lo más preferiblemente, máximo 1 aminoácido se reemplaza con otro aminoácido como se ha especificado anteriormente.

En una realización preferida de la presente invención, la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos V-V-L-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 4), V-I-L-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 6), V-V-M-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 7), I-I-L-V-G-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 95), V-V-L-I-A-A-L-A-A-A (SEQ ID NO: 263), V-I-L-V-S-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 186), I-I-L-M-G-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 334), y V-V-M-V-A-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 50). Estas secuencias de aminoácidos son realizaciones específicas particularmente preferidas del motivo de aminoácido comprendido por el péptido para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con mal funcionamiento muscular de acuerdo con la presente invención.

En otra realización del péptido para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con mal funcionamiento muscular de acuerdo con la presente invención, un aminoácido o una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en C, C-N, C-N-[N/D/E], C-N-[N/D/E]-[F/Y], C-N-[N/D/E]-[F/Y]-F, C-N-[N/D/E]-[F/Y]-F-[W/L/Q], C-N-[N/D/E]-[F/Y]-F-[W/L/Q]-E (SEQ ID NO: 375), C-N-[N/D/E]-[F/Y]-F-[W/L/Q]-E-[N/T] (SEQ ID NO: 376), preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en C, C-N, C-N-N, C-N-N-F (SEQ ID NO: 335), C-N-N-F-F (SEQ ID NO: 336), C-N-N-F-F-W (SEQ ID NO: 337), C-N-N-F-F-W-E (SEQ ID NO: 338), and C-N-N-F-F-W-E-N (SEQ ID NO: 339), está directamente unido al extremo carboxi del motivo de aminoácido. En una realización preferida de la presente invención, la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en [V/I]-[V/I]-[L/M]-[V/I/M]-[A/G/S]-[A/V]-L-[T/A]-[V/A/I]-[A/M/V]-C, [V/I]-[V/I]-[L/M]-[V/I/M]-[A/G/S]-[A/V]-L-[T/A]-[V/A/I]-[A/M/V]-C-N, [V/I]-[V/I]-[L/M]-[V/I/M]-[A/G/S]-[A/V]-L-[T/A]-[V/A/I]-[A/M/V]-C-N-[N/D/E], [V/I]-[V/I]-[L/M]-[V/I/M]-[A/G/S]-[A/V]-L-[T/A]-[V/A/I]-[A/M/V]-C-N-[N/D/E]-[F/Y], [V/I]-[V/I]-[L/M]-[V/I/M]-[A/G/S]-[A/V]-L-[T/A]-[V/A/I]-[A/M/V]-C-N-[N/D/E]-[F/Y]-F (SEQ ID NO: 377), [V/I]-[V/I]-[L/M]-[V/I/M]-[A/G/S]-[A/V]-L-[T/A]-[V/A/I]-[A/M/V]-C-N-[N/D/E]-[F/Y]-F-[W/L/Q] (SEQ ID NO: 378), [V/I]-[V/I]-[L/M]-[V/I/M]-[A/G/S]-[A/V]-L-[T/A]-[V/A/I]-[A/M/V]-C-N-[N/D/E]-[F/Y]-F-[W/L/Q]-E (SEQ ID NO: 379), y [V/I]-[V/I]-[L/M]-[V/I/M]-[A/G/S]-[A/V]-L-[T/A]-[V/A/I]-[A/M/V]-C-N-[N/D/E]-[F/Y]-F-[W/L/Q]-E-[N/T] (SEQ ID NO: 380).

Preferiblemente, la secuencia de aminoácidos potenciadora de la función muscular comprende o consiste en cualquiera de las secuencias de aminoácidos anteriormente descritas específicamente, es decir, secuencias de aminoácidos específicamente descritas del motivo de aminoácido, a las que un aminoácido o una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo especificado anteriormente está unido directamente al extremo carboxi-terminal. Por ejemplo, preferiblemente la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en V-V-L-V-A-A-L-T-V-A-C (SEQ ID NO: 340), V-V-L-V-A-A-L-T-V-A-C-N (SEQ ID NO: 341), V-V-L-V-A-A-L-T-V-A-C-N-N (SEQ ID NO: 342), V-V-L-V-A-A-L-T-V-A-C-N-N-F (SEQ ID NO: 343), V-V-L-V-A-A-L-T-V-A-C-N-N-F-F (SEQ ID NO: 344), V-V-L-V-A-A-L-T-V-A-C-N-N-F-F-W (SEQ ID NO: 345), V-V-L-V-A-A-L-T-V-A-C-N-N-F-F-W-E (SEQ ID NO: 346), y V-V-L-V-A-A-L-T-V-A-C-N-N-F-F-W-E-N (SEQ ID NO: 347).

En otra realización del péptido para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno asociado con un mal funcionamiento muscular de acuerdo con la presente invención, se liga directamente un aminoácido aromático, preferiblemente tirosina, fenilalanina o triptófano, más preferiblemente tirosina o fenilalanina, más preferiblemente tirosina, está directamente unido al extremo amino del motivo de aminoácido. Preferiblemente, la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular comprende o consiste en una de las secuencias de aminoácidos descritas anteriormente ampliadas extendidas en su extremo amino por una tirosina.

En otra realización preferida, el péptido para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con mal funcionamiento muscular de la presente invención comprende además uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro de los elementos seleccionados del grupo consistente en un motivo de mejora de la penetración de la membrana, uno o más epítipo-etiqueta (s), y un motivo de orientación de péptido.

Un motivo de mejora de la penetración en la membrana puede ser cualquier secuencia de aminoácidos que sea capaz de penetrar en las membranas como se ha especificado anteriormente, por ejemplo, un péptido que penetra en las células (CCP). Tal motivo puede permitir que otras macromoléculas, tales como péptidos, proteínas o ácidos nucleicos, que normalmente no poseen la capacidad de atravesar membranas celulares, penetren membranas celulares intactas cuando dicho motivo de mejora de penetración de membrana está unido a dicha macromolécula. Tales motivos de mejora de la penetración en la membrana pueden derivarse de dominios de transducción de proteínas, pueden ser péptidos anfipáticos o pueden ser cualquier otro péptido penetrante. Por ejemplo, el motivo de mejora de la penetración en la membrana puede derivarse del péptido Tat de VIH, por ejemplo, G-R-K-K-R-R-Q-R-R (SEQ ID NO: 348), el péptido penetratina, por ejemplo, R-Q-I-K-I-W-F-Q-N-R-R-M-K-W-K-K (SEQ ID NO: 349) o K-K-W-K-M-R-R-N-Q-F-W-V-K-V-Q-R-G (SEQ ID NO: 350), el péptido transportador, por ejemplo, G-W-T-L-N-S-A-G-Y-L-L-G-K-I-N-L-K-A-L-A-L-A-K-K-I-L (SEQ ID NO: 351), un péptido de la familia MPG/Pep, por ejemplo G-A-L-

F-L-G-F-L-G-A-A-G-S-T-M-G-A-W-S-Q-P-K-K-K-R-K-V (SEQ ID NO: 352) o K-E-T-W-W-E-T-W-W-T-E-W-S-Q-P-K-K-K-R-K-V (SEQ ID NO: 353), o péptidos ricos en arginina, etc. (Deshayes et al., 2005, Cell. Mol. Life Sei. 62: 1839-1849). Dicho motivo de mejora de la penetración de la membrana puede estar localizado amino-terminal o carboxi-terminalmente a la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular dentro del péptido para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno asociado con mal funcionamiento muscular de acuerdo con la presente invención. Además, el péptido puede comprender más de un motivo de mejora de la penetración en la membrana, por ejemplo, el péptido puede contener 2, 3, 4 o 5 motivos de este tipo.

Un epítipo es una porción de una molécula a la que se une un anticuerpo. En el contexto de la presente invención, un epítipo es preferiblemente una etiqueta de péptido, por ejemplo, hemaglutinina-(HA-), FLAG-, myc- o una etiqueta de poli-His. Tal etiqueta de epítipo puede usarse para localizar el péptido aquí descrito dentro de una célula, por ejemplo, para determinar si el péptido penetra, es decir, atraviesa, membranas celulares y puede encontrarse dentro de una célula intacta incubada con dicho péptido.

El péptido para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con mal funcionamiento muscular de acuerdo con la presente invención comprende además un motivo hidrófilo. En una realización preferida, dicho motivo hidrófilo comprende aminoácidos ácidos, básicos y/o negativos o cargados positivamente. En una realización particular preferida de la presente invención, el motivo hidrófilo comprende o consiste en el motivo de aminoácido  $\Lambda_4\text{-}\Theta_2$ , en el que  $\Lambda$  está seleccionado en cada caso independientemente de aspartato, glutamato, lisina y arginina y  $\Theta$  es un interruptor de hélice  $\alpha$ , preferiblemente prolina o glicina. Preferiblemente, el motivo hidrófilo comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en [D/E]-[D/E]-[D/E]-[P/G]-[P/G], [K/R]-[D/E]-[D/E]-[D/E]-[P/G]-[P/G], [D/E]-[K/R]-[D/E]-[D/E]-[P/G]-[P/G], [D/E]-[D/E]-[K/R]-[D/E]-[P/G]-[P/G], [D/E]-[D/E]-[D/E]-[K/R]-[P/G]-[P/G], [K/R]-[K/R]-[D/E]-[D/E]-[P/G]-[P/G], [K/R]-[D/E]-[K/R]-[D/E]-[P/G]-[P/G], [K/R]-[D/E]-[D/E]-[K/R]-[P/G]-[P/G], [D/E]-[K/R]-[K/R]-[D/E]-[P/G]-[P/G], [D/E]-[K/R]-[D/E]-[K/R]-[P/G]-[P/G], [D/E]-[D/E]-[K/R]-[K/R]-[P/G]-[P/G], [K/R]-[K/R]-[K/R]-[D/E]-[P/G]-[P/G], [K/R]-[K/R]-[D/E]-[K/R]-[P/G]-[P/G], [K/R]-[D/E]-[K/R]-[K/R]-[P/G]-[P/G], [D/E]-[K/R]-[K/R]-[K/R]-[P/G]-[P/G], y [K/R]-[K/R]-[K/R]-[K/R]-[P/G]-[P/G]. Preferiblemente, el motivo hidrófilo comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos [D/E]-[K/R]-[D/E]-[D/E]-[P/G]-[P/G]. Más preferiblemente, el motivo hidrófilo comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en D-K-D-D-P-P (SEQ ID NO: 354), E-K-D-D-P-P (SEQ ID NO: 355), D-R-D-D-P-P (SEQ ID NO: 356), D-K-E-D-P-P (SEQ ID NO: 357), D-K-D-E-P-P (SEQ ID NO: 358), E-R-D-D-P-P (SEQ ID NO: 359), E-K-E-D-P-P (SEQ ID NO: 360), E-K-D-E-P-P (SEQ ID NO: 361), D-R-E-D-P-P (SEQ ID NO: 362), D-R-D-E-P-P (SEQ ID NO: 363), D-K-E-E-P-P (SEQ ID NO: 364), E-R-E-D-P-P (SEQ ID NO: 365), E-R-D-E-P-P (SEQ ID NO: 366), D-R-E-E-P-P (SEQ ID NO: 367), E-K-E-E-P-P (SEQ ID NO: 368), y E-R-E-E-P-P (SEQ ID NO: 369), en donde P-P en dichas secuencias se pueden intercambiar por G-G. Más preferiblemente, el motivo hidrófilo comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos D-K-D-D-P-P (SEQ ID NO: 354), en donde P-P en dichas secuencias también puede ser G-G. Preferiblemente, el motivo hidrófilo está localizado dentro del péptido amino-terminal de la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular, pero también podría estar localizada carboxi-terminalmente a la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular. En una realización particularmente preferida, el motivo hidrófilo está directamente unido al extremo amino de la secuencia de aminoácidos que potencia la función muscular, preferiblemente está directamente unido al extremo amino del motivo de aminoácido.

Por lo tanto, en una realización preferida particular de la presente invención, el péptido comprende, preferiblemente consiste en la secuencia de aminoácidos  $\Lambda_4\text{-}\Theta_2\text{-}\Phi_4\text{-X-}\Psi\text{-L-[T/A]-}\Psi_2$ , donde A es en cada caso independientemente seleccionado de aspartato, glutamato, lisina y arginina,  $\Theta$  es un interruptor de hélice  $\alpha$ , preferiblemente es seleccionado en cada caso independientemente de prolina o glicina,  $\Phi$  y  $\Psi$  son en cada caso un aminoácido hidrófobo no aromático seleccionado independientemente, preferiblemente  $\Phi$  en cada caso se selecciona independientemente de metionina, isoleucina, leucina y valina, T se selecciona preferiblemente en cada caso entre alanina, metionina, isoleucina y valina, y X es cualquier aminoácido, preferiblemente un aminoácido pequeño, preferiblemente seleccionado entre glicina, alanina, serina, cisteína, treonina y valina, más preferiblemente seleccionada entre glicina, alanina y serina. Preferiblemente dicho péptido presenta una o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5, preferiblemente todas las características funcionales definidas anteriormente, es decir, potencial antiaritmico, potencial antiapoptótico, capacidad para reducir la frecuencia de chispas de calcio, la capacidad para prevenir y/o reducir la fuga de calcio del retículo sarcoplásmico, la capacidad para restablecer la función hemodinámica preferiblemente en un individuo que sufre de insuficiencia cardíaca y la capacidad para aumentar la fuerza isquémica y/o tetánica de contracción en las células y/o fibras del músculo esquelético. Preferiblemente, dichas funciones se pueden observar *in vitro* e *in vivo*. Preferiblemente, dichos efectos *in vivo* se pueden observar cuando el péptido se administra mediante una vía de administración parenteral.

En una realización aún más preferida, el péptido para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno asociado con un mal funcionamiento muscular de acuerdo con la presente invención comprende, preferiblemente, consiste en la secuencia de aminoácidos  $\Lambda_4\text{-}\Theta_2\text{-}[V/I]\text{-}[V/I]\text{-}[L/M]\text{-}[V/I/M]\text{-}[A/G/S]\text{-}[A/V]\text{-L-[T/A]\text{-}[V/A/I]\text{-}[A/M/V]}$  en la que A está seleccionado en cada caso independientemente entre aspartato, glutamato, lisina y arginina y  $\Theta$  es un interruptor de hélice  $\alpha$ , preferiblemente prolina o glicina. Preferiblemente dicho péptido presenta una o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5, preferiblemente todas las características funcionales definidas anteriormente, es decir, potencial antiaritmico, potencial antiapoptótico, capacidad para reducir la frecuencia de chispas de calcio, la capacidad para prevenir y/o reducir la fuga de calcio del retículo sarcoplásmico, la capacidad para restablecer la función hemodinámica

preferiblemente en un individuo que sufre de insuficiencia cardíaca y la capacidad para aumentar la fuerza isquémica y/o tetánica de contracción en las células y/o fibras del músculo esquelético. Preferiblemente, dichas funciones se pueden observar *in vitro* e *in vivo*. Preferiblemente, dichos efectos *in vivo* se pueden observar cuando el péptido se administra mediante una vía de administración parenteral.

5 En una realización aún más preferida, el péptido para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con malfuncionamiento muscular de acuerdo con la presente invención comprende, preferiblemente consiste en la secuencia de aminoácidos [D/E]-[K/R]-[D/E]-[D/E]-[P/G]-[P/G]-[V/I]-[V/I]-[L/M]-[V/I/M]-[A/G/S]-[A/V]-L-[T/A]-[V/A/I]-  
10 [A/M/V]. Preferiblemente dicho péptido presenta una o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5, preferiblemente todas las características funcionales definidas anteriormente, es decir, potencial antiarrítmico, potencial antiapoptótico, capacidad para reducir la frecuencia de chispas de calcio, la capacidad para prevenir y/o reducir la fuga de calcio del  
15 retículo sarcoplásmico, la capacidad para restablecer la función hemodinámica preferiblemente en un individuo que sufre de insuficiencia cardíaca y la capacidad para aumentar la fuerza isquémica y/o tetánica de contracción en las células y/o fibras del músculo esquelético. Preferiblemente, dichas funciones se pueden observar *in vitro* e *in vivo*. Preferiblemente, dichos efectos *in vivo* se pueden observar cuando el péptido se administra mediante una vía de administración parenteral.

En una realización aún más preferida, el péptido para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con un mal funcionamiento muscular de acuerdo con la presente invención comprende, preferiblemente, consiste en la secuencia de aminoácidos [D/E]-[K/R]-[D/E]-[D/E]-P-P-V-[V/I]-L-[V/I]-[A/S]-[A/V]-L-[T/A]-[V/A]-A (SEQ ID NO: 381).  
20 Preferiblemente dicho péptido presenta una o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5, preferiblemente todas las características funcionales definidas anteriormente, es decir, potencial antiarrítmico, potencial antiapoptótico, capacidad para reducir la frecuencia de chispas de calcio, la capacidad para prevenir y/o reducir la fuga de calcio del retículo sarcoplásmico, la capacidad para restablecer la función hemodinámica preferiblemente en un individuo que  
25 sufre de insuficiencia cardíaca y la capacidad para aumentar la fuerza isquémica y/o tetánica de contracción en las células y/o fibras del músculo esquelético. Preferiblemente, dichas funciones se pueden observar *in vitro* e *in vivo*. Preferiblemente, dichos efectos *in vivo* se pueden observar cuando el péptido se administra mediante una vía de administración parenteral.

30 En una realización más preferida, el péptido para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con un malfuncionamiento muscular de acuerdo con la presente invención comprende, preferiblemente consiste en la secuencia de aminoácidos D<sup>1</sup>-K<sup>2</sup>-D<sup>3</sup>-D<sup>4</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>6</sup>-V<sup>7</sup>-V<sup>8</sup>-L<sup>9</sup>-V<sup>10</sup>-A<sup>11</sup>-A<sup>12</sup>-L<sup>13</sup>-T<sup>14</sup>-V<sup>15</sup>-A<sup>16</sup> (SEQ NO: 370) o una secuencia de aminoácidos que es preferiblemente al menos 60%, preferiblemente al menos 65%, preferiblemente al menos 70%, más preferiblemente al menos 75%, más preferiblemente al menos 80%, incluso más preferiblemente al menos 85%, incluso más preferiblemente al menos 90% y lo más preferiblemente al menos 95% idéntico a la  
35 secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 370, es decir, D<sup>1</sup>-K<sup>2</sup>-D<sup>3</sup>-D<sup>4</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>6</sup>-V<sup>7</sup>-V<sup>8</sup>-L<sup>9</sup>-V<sup>10</sup>-A<sup>11</sup>-A<sup>12</sup>-L<sup>13</sup>-T<sup>14</sup>-V<sup>15</sup>-A<sup>16</sup>. Preferiblemente, los reemplazos de aminoácidos son como se han especificado anteriormente, por ejemplo, D<sup>1</sup> puede ser reemplazado por glutamato, arginina o lisina, preferiblemente por glutamato, K<sup>2</sup> puede reemplazarse por arginina, glutamato o aspartato, preferiblemente por arginina, D<sup>3</sup> puede ser reemplazado por glutamato, arginina o lisina, preferiblemente por glutamato, D<sup>4</sup> puede sustituirse por glutamato, arginina o lisina, preferiblemente por glutamato, P<sup>5</sup> y P<sup>6</sup> pueden ser reemplazados independientemente por glicina, V<sup>7</sup> y V<sup>8</sup> pueden ser sustituidos independientemente por isoleucina, preferiblemente V<sup>7</sup> es no reemplazado, L<sup>9</sup> puede ser reemplazado por metionina, pero preferiblemente no se reemplaza, V<sup>10</sup> puede ser reemplazado por isoleucina o metionina, preferiblemente por isoleucina, A<sup>11</sup> puede ser reemplazado por glicina o serina, preferiblemente por serina, A<sup>12</sup>  
45 puede ser reemplazado por valina, T<sup>14</sup> puede sustituirse por alanina, V<sup>15</sup> puede ser reemplazado por alanina o isoleucina, preferiblemente por alanina, y A<sup>16</sup> puede ser reemplazado por metionina o valina, pero preferiblemente no se reemplaza. Preferiblemente dicho péptido presenta una o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5, preferiblemente todas las características funcionales definidas anteriormente, es decir, potencial antiarrítmico, potencial antiapoptótico, capacidad para reducir la frecuencia de chispas de calcio, la capacidad para prevenir y/o reducir la fuga de calcio del  
50 retículo sarcoplásmico, la capacidad para restablecer la función hemodinámica preferiblemente en un individuo que sufre de insuficiencia cardíaca y la capacidad para aumentar la fuerza isquémica y/o tetánica de contracción en las células y/o fibras del músculo esquelético. Preferiblemente, dichas funciones se pueden observar *in vitro* e *in vivo*. Preferiblemente, dichos efectos *in vivo* se pueden observar cuando el péptido se administra mediante una vía de administración parenteral. Por lo tanto, en una realización preferida, el péptido comprende preferiblemente la  
55 secuencia de aminoácidos D<sup>1</sup>-K<sup>2</sup>-D<sup>3</sup>-D<sup>4</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>6</sup>-V<sup>7</sup>-V<sup>8</sup>-L<sup>9</sup>-V<sup>10</sup>-A<sup>11</sup>-A<sup>12</sup>-L<sup>13</sup>-T<sup>14</sup>-V<sup>15</sup>-A<sup>16</sup>, en el que los residuos de aminoácidos pueden reemplazarse como se ha especificado anteriormente (SEQ NO: 371), en el que preferiblemente la secuencia de aminoácidos es al menos 60%, preferiblemente al menos 65%, preferiblemente al menos 70%, más preferiblemente al menos 75%, más preferiblemente al menos 80%, incluso más preferiblemente al menos 85%, incluso más preferiblemente al menos 90%, y lo más preferiblemente al menos 95% idéntico a la  
60 secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 370, en la que preferiblemente uno o más, preferiblemente todas las funciones anteriores pueden ser observadas, y donde más preferiblemente el péptido puede permear las células.

65 En otra realización preferida, el péptido para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno asociado con malfuncionamiento muscular de acuerdo con la presente invención comprende, consiste esencialmente, preferiblemente consiste en la secuencia de aminoácidos D<sup>1</sup>-K<sup>2</sup>-D<sup>3</sup>-D<sup>4</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>6</sup>-Y<sup>7</sup>-V<sup>8</sup>-V<sup>9</sup>-L<sup>10</sup>-V<sup>11</sup>-A<sup>12</sup>-A<sup>13</sup>-L<sup>14</sup>-T<sup>15</sup>-V<sup>16</sup>-A<sup>17</sup>

(SEQ ID NO: 372) o una secuencia de aminoácidos que es preferiblemente al menos 60%, preferiblemente al menos 65%, preferiblemente al menos 70%, más preferiblemente al menos 75%, más preferiblemente al menos 80%, incluso más preferiblemente al menos 85%, aún más preferiblemente al menos 90% y lo más preferiblemente al menos 95% idéntico a la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 372, es decir, D<sup>1</sup>-K<sup>2</sup>-D<sup>3</sup>-D<sup>4</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>6</sup>-Y<sup>7</sup>-V<sup>8</sup>-V<sup>9</sup>-L<sup>10</sup>-V<sup>11</sup>-A<sup>12</sup>-A<sup>13</sup>-L<sup>14</sup>-T<sup>15</sup>-V<sup>16</sup>-A<sup>17</sup>. Preferiblemente, los reemplazos de aminoácidos son como se han especificado anteriormente, por ejemplo, D<sup>1</sup> puede ser reemplazado por glutamato, arginina o lisina, preferiblemente por glutamato, K<sup>2</sup> puede reemplazarse por arginina, glutamato o aspartato, preferiblemente por arginina, D<sup>3</sup> puede ser reemplazado por glutamato, arginina o lisina, preferiblemente por glutamato, D<sup>4</sup> puede reemplazarse por glutamato, arginina o lisina, preferiblemente por glutamato, P<sup>5</sup> y P<sup>6</sup> pueden ser reemplazados independientemente por glicina, Y<sup>7</sup> puede ser reemplazado por fenilalanina o triptófano, preferiblemente por fenilalanina, V<sup>8</sup> y V<sup>9</sup> pueden reemplazarse independientemente por isoleucina, preferiblemente V<sup>8</sup> no se reemplaza, L<sup>10</sup> puede ser reemplazado por metionina, pero preferiblemente no se reemplaza, V<sup>11</sup> puede ser reemplazado por isoleucina o metionina, preferiblemente por isoleucina, A<sup>12</sup> puede ser reemplazado por glicina o serina, preferiblemente por serina, A<sup>13</sup> puede ser reemplazado por valina, T<sup>15</sup> puede ser reemplazado por alanina, V<sup>16</sup> puede ser reemplazado por alanina o isoleucina, preferiblemente por alanina, y A<sup>17</sup> puede ser reemplazado por metionina o valina, pero es preferiblemente no reemplazado. Preferiblemente dicho péptido presenta una o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5, preferiblemente todas las características funcionales definidas anteriormente, es decir, potencial antiarrítmico, potencial antiapoptótico, capacidad para reducir la frecuencia de chispas de calcio, La capacidad para prevenir y/o reducir la fuga de calcio del retículo sarcoplásmico, la capacidad para restablecer la función hemodinámica preferiblemente en un individuo que sufre de insuficiencia cardíaca y la capacidad para aumentar la fuerza isquémica y/o tetánica de contracción en las células y/o fibras del músculo esquelético. Preferiblemente, dichas funciones se pueden observar *in vitro* e *in vivo*. Preferiblemente, dichos efectos *in vivo* se pueden observar cuando el péptido se administra mediante una vía de administración parenteral. Por lo tanto, en una realización preferida, el péptido comprende, preferiblemente, consiste en la secuencia de aminoácidos D<sup>1</sup>-K<sup>2</sup>-D<sup>3</sup>-D<sup>4</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>6</sup>-Y<sup>7</sup>-V<sup>8</sup>-V<sup>9</sup>-L<sup>10</sup>-V<sup>11</sup>-A<sup>12</sup>-A<sup>13</sup>-L<sup>14</sup>-T<sup>15</sup>-V<sup>16</sup>-A<sup>17</sup>, en el que los residuos de aminoácidos pueden sustituirse como se ha especificado anteriormente (SEQ ID NO: 373), preferiblemente la secuencia de aminoácidos es al menos 60%, preferiblemente al menos 65%, preferiblemente al menos 70%, más preferiblemente al menos 75%, más preferiblemente al menos 80%, aún más preferiblemente al menos 85%, aún más preferiblemente al menos 90%, y lo más preferiblemente al menos 95% idéntico a la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 372, en la que preferiblemente uno o más, preferiblemente todas las funciones anteriores pueden ser observadas, y donde más preferiblemente el péptido puede permear las células.

Un motivo de orientación de péptidos en el contexto de la presente invención puede ser cualquier unidad estructural que sea adecuada para dirigir un péptido *in vivo* a un órgano específico o a células específicas. Por ejemplo, un motivo de orientación de péptidos puede ser un péptido que se une específicamente a un receptor particular que es específico para ciertas células o un cierto órgano. Preferiblemente, la presencia de un motivo de orientación de péptidos dentro del péptido permite el direccionamiento específico de células u órganos en un paciente al que el péptido se administra sistémicamente.

En otra realización, el péptido para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con mal funcionamiento muscular de la presente invención comprende además una unidad estructural marcadora. Una unidad estructural marcadora en el contexto de la presente invención puede ser cualquier resto que permita una detección directa del péptido, tal como un marcador fluorescente, por ejemplo fluoresceína (por ejemplo, isotiocianato de fluoresceína FITC), rodamina (por ejemplo tetrametilrodamina TAMRA o su derivado de isotiocianato TRITC, sulforrodamina 101 y su cloruro de sulfonilo de Texas Red<sup>TM</sup> y Rhodamine Red), o colorantes Alexa Fluor®, un marcador radiactivo, por ejemplo, un aminoácido marcado radiactivamente o biotina. En una realización, el péptido comprende un motivo hidrófilo, preferiblemente D-K-D-D-P-P (SEQ ID NO: 354), y una unidad estructural marcadora, preferiblemente FITC o rodamina, en el que preferiblemente la secuencia de aminoácidos que potencia la función muscular es V-V-L-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 4) y preferiblemente el motivo hidrófilo está directamente enlazado al extremo amino de la secuencia de aminoácidos que potencia la función muscular.

El experto en la materia conoce bien los métodos para producir péptidos para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con mal funcionamiento muscular de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, el péptido puede sintetizarse químicamente, por ejemplo, mediante síntesis de péptidos en fase líquida o en fase sólida, o el péptido puede ser modificado genéticamente usando técnicas de ADN recombinante y un sistema de expresión celular, tal como bacterias (por ejemplo, *Escherichia coli*), células de levadura, células de insecto, células de mamífero, etc., o un sistema de expresión *in vitro*.

En el primer aspecto, la presente invención proporciona el péptido aquí descrito para uso terapéutico para tratar y/o prevenir un trastorno asociado con mal funcionamiento muscular, por ejemplo, una miopatía. Dicho trastorno es un trastorno del músculo cardíaco y/o esquelético. El trastorno puede ser adquirido o congénito. En este contexto, el término "adquirido" significa que la condición médica, es decir, el trastorno, se desarrolló después del feto. Tal trastorno adquirido en el contexto de la presente invención puede ser un infarto de miocardio. Un ejemplo para un trastorno adquirido del músculo esquelético es la miositis. Los trastornos congénitos implican defectos en el feto en desarrollo, que pueden ser el resultado de anomalías genéticas, errores de morfogénesis o anomalías cromosómicas. Las enfermedades o trastornos genéticos son todos congénitos, aunque no pueden ser expresados

o reconocidos hasta más adelante en la vida. Los trastornos congénitos en el contexto de la presente invención son, por ejemplo, miopatía nemalínica, miopatía miotubular o miopatía centronuclear. Además, en el contexto de la presente invención, el trastorno del músculo cardíaco o esquelético puede ser agudo o crónico. Por ejemplo, un trastorno agudo del músculo cardíaco es insuficiencia cardíaca aguda, un trastorno del músculo esquelético agudo es rabdomiolisis. Un trastorno crónico del músculo esquelético es, por ejemplo, dermatomiositis. Una enfermedad crónica del músculo cardíaco es, por ejemplo, insuficiencia cardíaca crónica.

En una realización preferida del primer aspecto de la presente invención, el mal funcionamiento muscular está asociado con un ciclo de calcio defectuoso y/o un comportamiento contráctil defectuoso en células musculares, preferiblemente en células de músculo esquelético o cardiomiocitos. Preferiblemente, el péptido es para potenciar y/o restaurar el ciclo del calcio y/o para mejorar y/o restaurar el rendimiento contráctil en las células musculares. El ciclo de calcio defectuoso en los miocitos puede ser el resultado de la reducción del contenido de calcio en el retículo sarcoplásmico, la liberación reducida de calcio del retículo sarcoplásmico durante el acoplamiento excitación-contracción, la fuga de calcio del retículo sarcoplásmico, por ejemplo, debido a un canal de liberación de calcio del retículo sarcoplásmico RyR con fugas, el aumento de la frecuencia de chispas de calcio o la reabsorción reducida o retardada del calcio en el retículo sarcoplásmico y/o en la mitocondria después de la contracción, por ejemplo debido a una ATPasa de calcio reticular sarcoplásmica/endoplásmica (SERCA) defectuosa o no funcional. Sin estar ligado a esta teoría, se supone que un ciclo de calcio defectuoso es una de las razones principales del rendimiento contráctil defectuoso, por ejemplo, la disfunción contráctil, de las células musculares. Así, se supone que potenciar o restaurar el ciclo del calcio también mejora y/o restaura el rendimiento contráctil. Casi todos los trastornos/enfermedades del músculo esquelético y cardíaco son el resultado de la disfunción contráctil de las respectivas células musculares. Por ejemplo, en las arritmias cardíacas, la contracción del músculo cardíaco no es precisamente cronometrada. Esto puede tener consecuencias letales. En la mayoría de los trastornos del músculo esquelético, se reduce el rendimiento contráctil que tiene la consecuencia de debilidad muscular tal como en diversos tipos de distrofias. Se supone que el péptido para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno asociado con un mal funcionamiento muscular de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención es capaz de aumentar y/o restaurar el ciclo del calcio en los miocitos y, por lo tanto, mejora y/o restaura el rendimiento contráctil. Sin embargo, se hace hincapié en que el péptido no sólo es adecuado para tratar el trastorno asociado con un mal funcionamiento muscular, en el que el mal funcionamiento muscular está asociado con un ciclo de calcio defectuoso, sino también con enfermedades musculares que no se basan en mal funcionamiento del tratamiento del calcio. En estas enfermedades el péptido puede aliviar los síntomas tales como debilidad muscular.

En una realización preferida del primer aspecto de la presente invención, el péptido es para proteger los miocitos, preferiblemente células de músculo esquelético y/o cardiomiocitos, más preferiblemente tejido de corazón frente a arritmias, preferiblemente de arritmias desencadenadas por catecolaminas, preferiblemente para proteger a un individuo frente a arritmias ventriculares, preferentemente frente a taquiarritmias ventriculares letales, y por lo tanto, preferiblemente de muerte cardíaca súbita. Preferiblemente, dicha función se exhibe *in vivo*, preferiblemente cuando el péptido se aplica parenteralmente sin necesidad de terapia génica.

En una realización preferida adicional del primer aspecto de la presente invención, el péptido es para reducir la frecuencia de chispas de calcio en miocitos, preferiblemente en células de músculo esquelético y/o cardiomiocitos, y/o para prevenir y/o reducir la fuga de calcio del retículo sarcoplásmico de los miocitos, preferentemente en las células del músculo esquelético y/o cardiomiocitos. Preferiblemente, dicha función se exhibe *in vivo*, preferiblemente cuando el péptido se aplica parenteralmente sin necesidad de terapia génica.

En una realización preferida adicional del primer aspecto de la presente invención, el péptido es para prevenir o reducir la fuga de calcio del retículo sarcoplásmico de células musculares, preferiblemente de células de músculo esquelético y/o cardiomiocitos. Preferiblemente, el péptido es para prevenir o reducir la fuga de calcio del retículo sarcoplásmico debido a los canales de liberación de calcio del retículo sarcoplásmico RyR con fugas. Preferiblemente, dicha función se exhibe *in vivo*, preferiblemente cuando el péptido se aplica parenteralmente sin necesidad de terapia génica.

En otra realización preferida del primer aspecto de la presente invención, el péptido es para proteger los miocitos, preferiblemente las células del músculo esquelético y/o los cardiomiocitos de la muerte celular apoptótica, preferiblemente de la muerte celular apoptótica inducida por calcio, preferiblemente de muerte celular apoptótica desencadenada por la fuga de calcio del retículo sarcoplásmico. Preferiblemente, el péptido es para prevenir la muerte celular apoptótica en miocardio fallido, es decir, proteger a los cardiomiocitos de la muerte celular apoptótica en miocardio fallido. Preferiblemente, dicha función se exhibe *in vivo*, preferiblemente cuando el péptido se aplica parenteralmente sin necesidad de terapia génica.

En otra realización particularmente preferida del primer aspecto de la presente invención, el péptido es para restaurar y/o mejorar la función hemodinámica, por ejemplo, el rendimiento cardíaco, tal como el comportamiento contráctil de los cardiomiocitos, preferiblemente el péptido es para restaurar y/o mejorar la función hemodinámica en un individuo que sufre o ha sufrido de insuficiencia cardíaca, como por infarto de miocardio. Preferiblemente, dicha función se exhibe *in vivo* cuando el péptido se aplica parenteralmente sin necesidad de terapia génica.

En otra realización preferida del primer aspecto de la presente invención, el péptido es para mejorar y/o restaurar el rendimiento contráctil en las células del músculo esquelético, preferiblemente para mejorar y/o restaurar la fuerza de contracción isométrica y/o tetánica en las células del músculo esquelético, preferiblemente en el tejido del músculo esquelético. La fuerza de contracción isométrica es el desarrollo de tensión sin acortamiento muscular, la fuerza de

5 contracción tetánica es el desarrollo de fuerza isométrica máxima, normalmente, cuando las contracciones individuales comienzan a fusionarse por encima de la estimulación de 50 Hz. Preferiblemente, dicha función se exhibe *in vivo*, preferiblemente cuando el péptido se aplica parenteralmente sin necesidad de terapia génica.

10 El trastorno del músculo cardíaco se selecciona del grupo que consiste en disfunción contráctil postisquémica, preferiblemente disfunción contráctil derecha y/o ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva, preferiblemente insuficiencia cardíaca congestiva compensada y/o descompensada, choque cardiogénico, choque séptico, infarto de miocardio, cardiomiopatía, disfunción de las válvulas cardíacas y trastorno ventricular, como trastorno ventricular derecho agudo o crónico.

15 El trastorno del músculo esquelético se selecciona entre el grupo constituido por distrofia muscular, debilidad muscular, atrofia muscular, miositis, enfermedad del núcleo central, miopatía nemalínica (varilla), miopatía centronuclear, miopatía miotubular, miopatía miotubular centronuclear, oftalmoplejía del ojo, y miopatía mitocondrial. La distrofia muscular puede seleccionarse del grupo que consiste en distrofia muscular de Becker, distrofia muscular congénita, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular distal, distrofia muscular de Emery-Dreifuss, distrofia muscular facioscapulohumeral, distrofia muscular de cinturón de extremidad, distrofia muscular miotónica y muscular oculofaríngea distrofia. La miositis puede ser seleccionado del grupo que consiste de miositis osificante, fibromiositis, miopatías inflamatorias idiopáticas (tales como dermatomiositis, polimiositis y miositis de cuerpos de inclusión), y piomiositis.

25 También se describe aquí una composición farmacéutica que comprende el péptido descrito en el primer aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, vehículo, y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal del péptido descrito en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del péptido descrito en el presente documento con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando el péptido transporta una unidad estructural ácida, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas

35 pueden incluir sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o potasio); sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio o magnesio); y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados (por ejemplo, amonio, amonio cuaternario y cationes amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo y sulfonato de arilo). Ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartarato, borato, bromuro, butirato, edetato de calcio, canforato, canforsulfonato, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulanato, ciclopentanopropionato, digluconato, diclorhidrato, dodecilsulfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etanosulfonato, formiato, fumarato, gluceptato, glucoheptonato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, glicolilarsanilato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, hidrocloreuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, hidroxinaftoato,

45 yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, metilsulfato, mucato, 2-naftalenosulfonato, napsilato, nicotinato, nitrato, sal de amonio N-metilglucamina, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato/difosfato, picrato, pivalato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, tritoyoduro, undecanoato, valerato, y similares (véase, por ejemplo, SM Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66, págs. 1-19 (1977)).

50 El término "excipiente" cuando se usa en el presente documento está destinado a indicar todas las sustancias en una formulación farmacéutica que no son ingredientes activos tales como, por ejemplo, portadores, aglutinantes, lubricantes, espesantes, agentes tensioactivos, conservantes, emulsionantes, tampones, agentes aromatizantes o colorantes.

55 También se describe que la composición farmacéutica descrita en la presente invención es para tratar o prevenir trastornos asociados con un mal funcionamiento muscular como se especifica anteriormente para el péptido para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno asociado con mal funcionamiento muscular de la invención en el primer aspecto de la presente invención.

60 También se describe que la composición farmacéutica descrita en el presente documento es para proteger los miocitos de las arritmias, proteger a un individuo frente a arritmias ventriculares, preferiblemente de taquiarritmias ventriculares letales y, por lo tanto, preferiblemente de muerte cardíaca súbita, para reducir la frecuencia de chispas de calcio en miocitos, para la prevención y/o reducción de la fuga de calcio del retículo sarcoplásmico de los miocitos, para proteger los miocitos de la muerte celular apoptótica, protegiendo preferiblemente a los cardiomiocitos

de la muerte celular apoptótica en miocardio fallido, para restaurar y/o mejorar la función hemodinámica, preferiblemente aumentando la función hemodinámica en un individuo y/o para mejorar y/o restablecer el rendimiento contráctil en las células del músculo esquelético, preferiblemente para potenciar y/o restaurar la fuerza de contracción isométrica y/o tetánica en las células del músculo esquelético como se ha descrito anteriormente para el péptido para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno asociado con el mal funcionamiento de acuerdo con la presente invención en el primer aspecto de la presente invención.

La composición farmacéutica contemplada por la presente invención puede formularse de varias maneras bien conocidas por un experto en la técnica. Por ejemplo, la composición farmacéutica descrita en la presente puede estar en forma líquida tal como en forma de soluciones, emulsiones o suspensiones. Preferiblemente, la composición farmacéutica descrita en el presente documento se formula para administración parenteral, preferiblemente para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, intrapulmonar, intraperitoneal, intracárdica o administración a través de membranas mucosas, preferiblemente para administración intravenosa, subcutánea o intraperitoneal. Preferiblemente, la composición farmacéutica descrita en el presente documento está en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas se deben tamponar adecuadamente (preferiblemente a un pH de 3 a 9, más preferiblemente a un pH de 5 a 7), si es necesario.

La composición farmacéutica está preferiblemente en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la composición farmacéutica se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de composición farmacéutica tales como viales o ampollas.

Se describe adicionalmente un uso del péptido descrito en el primer aspecto de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para tratar o prevenir trastornos asociados con mal funcionamiento muscular, en el que dicho trastorno es preferiblemente como se ha especificado anteriormente en el primer aspecto de la presente invención. También se describe el uso del péptido para la preparación de una composición farmacéutica para proteger los miocitos de las arritmias, protegiendo a un individuo de las arritmias ventriculares, preferiblemente de las taquiarritmias ventriculares letales y, por lo tanto, preferiblemente de la muerte cardíaca repentina, para reducir la frecuencia de chispas de calcio en los miocitos, para prevenir y/o reducir la fuga de calcio del retículo sarcoplásmico de los miocitos, para proteger los miocitos de la muerte celular apoptótica, protegiendo preferiblemente a los cardiomiocitos de la muerte celular apoptótica en miocardio fallido, para restaurar y/o mejorar la función hemodinámica en un individuo que sufre de insuficiencia cardíaca, y/o para mejorar y/o restablecer el rendimiento contráctil en las células del músculo esquelético, preferiblemente para mejorar y/o restablecer la fuerza de contracción isométrica y/o tetánica en las células del músculo esquelético como se ha descrito anteriormente para el péptido en el primer aspecto de la presente invención. También se describe el uso para la preparación de una composición farmacéutica para mejorar una condición de enfermedad asociada con un trastorno muscular, preferiblemente un trastorno del músculo esquelético y/o un trastorno del músculo cardíaco, en el que el término "mejora de una condición de enfermedad" es como se define a continuación.

También se describe un método para tratar o prevenir trastornos asociados con mal funcionamiento muscular que comprende administrar a un individuo que lo necesite el péptido descrito en el primer aspecto de la presente invención o la composición farmacéutica descrita en el presente documento en una cantidad suficiente para mejorar la condición de enfermedad de dicho individuo, preferiblemente el paciente. En este contexto, "mejorar la condición de enfermedad" significa, por ejemplo, que el individuo tiene una sensación subjetiva de mejora después de un cierto período de tiempo después de que el péptido o la composición farmacéutica se ha administrado al paciente, o que la función del músculo enfermo ha sido mejorado perceptiblemente después del tratamiento con el péptido o la composición farmacéutica. Por ejemplo, si el comportamiento contráctil, tal como la fuerza contráctil de un tejido muscular, por ejemplo, un músculo enfermo del corazón o un músculo esquelético enfermo, desviado de una función contráctil normal media en un 50%, la condición de la enfermedad es mejorada por el tratamiento si, después del tratamiento, el comportamiento contráctil de dicho tejido muscular se desvía menos del 50%, por ejemplo menos del 40%, menos del 30%, menos del 20%, menos del 10%, o no del todo, de la función contráctil normal media de un tejido muscular sano correspondiente. El rendimiento contráctil también puede mejorarse en comparación con el rendimiento cardíaco promedio de un tejido cardíaco sano. El término "individuo en necesidad del mismo" se refiere preferiblemente a un paciente animal, más preferiblemente a un paciente mamífero, lo más preferiblemente a un paciente humano como se ha definido anteriormente.

El trastorno asociado con mal funcionamiento muscular es preferiblemente como se define para el primer aspecto de la presente invención.

También se describe que el método es para proteger los miocitos de las arritmias, proteger a un individuo frente a arritmias ventriculares, preferiblemente de taquiarritmias ventriculares letales, y por lo tanto, preferiblemente de muerte cardíaca súbita, para reducir la frecuencia de chispas de calcio en miocitos, o la reducción de la fuga de calcio del retículo sarcoplásmico de los miocitos, para proteger los miocitos de la muerte celular apoptótica, preferiblemente proteger los cardiomiocitos de la muerte celular apoptótica en miocardio fallido, para restaurar y/o

mejorar la función hemodinámica en un individuo que sufre de insuficiencia cardíaca y/o mejorar y/o restaurar el rendimiento contráctil en las células del músculo esquelético, preferiblemente para aumentar y/o restablecer la fuerza de contracción isométrica y/o tetánica en las células del músculo esquelético como se ha descrito anteriormente para el péptido descrito en el primer aspecto de la presente invención.

Para tratar o prevenir un trastorno asociado con un malfuncionamiento muscular, el péptido o la composición farmacéutica descrita en el presente documento puede administrarse a un paciente animal, preferiblemente a un paciente mamífero, preferiblemente a un paciente humano, preferiblemente por vía parenteral, por ejemplo intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, intrapulmonar, intraperitoneal, intracardíaca, o por medio de membranas mucosas, preferiblemente por vía intravenosa, subcutánea o intraperitoneal. La administración puede ser por infusión o inyección clásica, por ejemplo, usando cánulas, o por técnicas de inyección sin aguja.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende, consiste esencialmente o consiste en el péptido descrito en el primer aspecto de la presente invención en combinación con otro medicamento usualmente administrado para tratar o prevenir enfermedades asociadas con mal funcionamiento muscular, preferiblemente enfermedades del músculo esquelético, más preferiblemente enfermedades del músculo cardíaco. Preferiblemente, dicha composición es una composición farmacéutica que también puede comprender uno o más diluyente(s), vehículo(es), y/o excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s). En una realización preferida, dicho medicamento presenta un potencial proarritmogénico, preferiblemente sobre cardiomiocitos. En una realización preferida de este aspecto de la presente invención, el péptido reduce el potencial proarritmogénico de dicho medicamento. Preferiblemente, dicho medicamento es una catecolamina, por ejemplo, un mimético  $\beta$  directo tal como catecolamina endógena o sintética o un  $\beta$ -mimético indirecto tal como un inhibidor de la fosfodiesterasa  $\beta$ -miméticos u otro agente que refuerza la sensibilidad al calcio de RyR2 tal como cafeína o productos químicos similares, por ejemplo, alcaloides de purina o dimetilxantinas. En una realización preferida del segundo aspecto de la presente invención, dicho medicamento se selecciona del grupo que consiste en una catecolamina, un agonista del receptor  $\beta$ -adrenérgico y un bloqueador del receptor  $\beta$ -adrenérgico. En una realización, dicho medicamento es una catecolamina tal como dobutamina, noradrenalina, adrenalina, dopamina o isoprenalina, preferiblemente dobutamina, noradrenalina o adrenalina. En otra realización, dicho medicamento es un agonista del receptor  $\beta$ -adrenérgico tal como isoproterenol, salbutamol, fenoterol, formoterol, metaproterenol, salmeterol, terbutalina, clenbuterol, arbutamina, befunolol, bromoacetilalprenololmentano, broxaterol, cimaterol, cirazolina, denopamina, epinefrina, etilefrina, hexoprenalina, higenamina, isoetarina, isoxsuprina, mabuterol, metoxifenamina, nilidrina, oxifedrina, pirbuterol, prenalterol, procaterol, ractopamina, reproterol, rimiterol, ritodrina, tretoquinol, tolubuterol, xamoterol, zilpaterol o zinterol, preferiblemente isoproterenol, salbutamol, fenoterol, formoterol, metaproterenol, salmeterol, terbutalina, clenbuterol, más preferiblemente isoproterenol. En otra realización, dicho medicamento es un bloqueador del receptor  $\beta$ -adrenérgico tal como metoprolol, atenolol, bisoprolol, nebivolol, esmolol, betaxolol, acebutolol, celiprolol, bupranolol, propranolol, timolol, carvedilol, sotalol, pindolol, oxprenolol o alprenolol, preferiblemente metoprolol, atenolol, bisoprolol, nebivolol, esmolol o betaxolol, lo más preferiblemente metoprolol. La composición de acuerdo con el segundo aspecto de la invención puede comprender uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 medicamentos diferentes de la misma categoría o de diferentes categorías, en combinación con el péptido definido en el primer aspecto de la presente invención.

Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que los péptidos descritos en el presente documento son útiles para tratar o prevenir trastornos asociados con mal funcionamiento muscular como se especifica a lo largo de la descripción, que los péptidos descritos en la presente invención tienen la capacidad de reducir el potencial proarritmogénico de medicamentos tales como catecolaminas, agonistas del receptor  $\beta$ -adrenérgico o bloqueador del receptor  $\beta$ -adrenérgico sin contrarrestar sus efectos beneficiosos, y que estos efectos terapéuticos de dichos péptidos se ejerzan incluso si los péptidos se administran parenteralmente, de manera preferible mediante una vía de administración intravenosa, intraperitoneal o subcutánea, sin la necesidad para la modificación genética por terapia génica y sin causar grandes efectos secundarios.

### Ejemplos

Los ejemplos están diseñados con el fin de ilustrar adicionalmente la presente invención y servir para una mejor comprensión. No deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1: Efectos inotrópicos de la proteína S100A1 y del péptido 20-méro C-terminal S100A1 sobre cardiomiocitos permeabilizados y fibras de músculo esquelético.

Se aislaron cardiomiocitos ventriculares de conejo adultos de cuatro animales diferentes como se describió anteriormente (Loughrey C.M. et al., 2004, J. Physiol., 556: 919-934) y se permeabilizaron usando  $\beta$ -escina (0,1 mg/ml). Las células permeabilizadas se incubaron durante 1 minuto con proteína S100A1 humana marcada con rodamina (0,1  $\mu$ M) o péptido 20-méro S100A1 C-terminal marcado con FITC (0,1  $\mu$ M) fusionado a un enlazador hidrófilo (aminoácidos 75 a 94 de S100A1 fusionado humano a D-K-D-D-P-P (SEQ ID NO: 354)). Las células se monitorearon usando un microscopio confocal de barrido láser Bio-Rad 2000 (LSCM). Puede observarse un patrón de tinción estriado que se asemeja al patrón de tinción de rianodina (Figura 4).

Además, se ha evaluado la frecuencia de las chispas de  $\text{Ca}^{2+}$  en las células permeabilizadas tratadas con la proteína S100A1 o el péptido 20-méromo C-terminal S100A1 fusionado con un enlazador hidrófilo y se demostró que tanto la proteína de longitud completa como la proteína C-terminal, disminuyen la frecuencia de chispas de calcio en los cardiomiocitos permeabilizados (Figuras 5 y 6). Los cardiomiocitos aislados se perfundieron con una solución intracelular simulada y se permeabilizaron usando  $\beta$ -escina (0,1 mg/ml). El ácido libre de Fluo-3 (10  $\mu\text{M}$ ) presente en la solución de perfusión se excitó a 488 nm (Kr-láser) y se midió a  $>515$  nm aplicando la óptica de epifluorescencia de un microscopio invertido con una lente de objetivo de inmersión en agua X60-1,2 NA. La fluorescencia se adquirió en modo de exploración lineal a 2 ms línea<sup>-1</sup>; la dimensión de los píxeles era de 0,3  $\mu\text{m}$  (512 píxeles de exploración<sup>-1</sup>, zoom=1,4). La línea láser de exploración orientada en paralelo con el eje largo y colocada aproximadamente equidistante entre el borde exterior de la célula y el núcleo/núcleos, para asegurar que el área nuclear no estaba incluida en la línea de exploración. Para permitir que esta traza se convierta en concentración de calcio libre ( $[\text{Ca}^{2+}]$ ) se utilizó una serie de soluciones de calibración al final de cada período de medición de chispas de  $\text{Ca}^{2+}$  incorporando EGTA 10 mM. En todos los experimentos relativos a chispas de  $\text{Ca}^{2+}$ , el  $[\text{Ca}^{2+}]$  en la solución de ensayo fue de 145-160 nM. Los totales de  $\text{Ca}^{2+}$  registrados en soluciones que contenían Fluo-3 se cuantificaron usando un algoritmo de detección y medición automatizado. Todas las mediciones de chispas de  $\text{Ca}^{2+}$  se realizaron dentro de 7-8 minutos de permeabilización celular. Este tiempo se normalizó para minimizar la pérdida de proteínas solubles. La proteína S100A1 o el péptido S100A1-ct se aplicó en solución simulada usando un sistema de perfusión alimentado por gravedad. Los efectos se compararon con los cardiomiocitos de control permeabilizados perfundidos con solución simulada sin adición de S100A1. Hasta cuatro células diferentes de cada animal se utilizaron para las chispas de  $\text{Ca}^{2+}$  medidas.

Preparación de fibra muscular y soluciones experimentales. Todos los animales fueron manejados de acuerdo con las directrices del comité de cuidado de animales de la Universidad de Heidelberg. Se sacrificaron ratones macho BALB/c (de 3 a 6 meses de edad) mediante una sobredosis de dióxido de carbono y se llevó a cabo la preparación de fibras musculares como se ha descrito previamente (Fink RH y Stephenson DG, 1987, Pflugers Arch. Eur. J. Physiol. 409: 374-380, Makabe M. et al., 1996, Pflugers Arch. Eur. J. Physiol., 432: 717-726). Se aisló EDL (M. ext. dig. Longum) o Soleus y se diseccionó un pequeño haz de fibras que contenía de dos a cuatro fibras individuales (entre 80 y 150  $\mu\text{m}$  de diámetro y 3-4 mm de longitud) en aceite de parafina. La preparación de fibra se adhirió entre un pasador transductor de fuerza (AE801, Senso-Noras, Horton, Noruega) y un tornillo micrométrico. Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente (23-25°C). Todas las soluciones se ajustaron a pH 7,0. Las concentraciones de iones libres se calcularon con el programa informático REACT (versión 2.0) de G. L. Smith (Glasgow, Escocia). La Tabla I muestra las concentraciones de la disolución utilizada en los experimentos.

Tabla I

La concentración total, entre paréntesis, es la concentración libre					
LR, baja solución relajante; HR, alta solución relajante; HA, solución de alta activación; SK, solución para desprender; LS, solución de carga.					
	LR	HR	HA	SK	LS
ATP (mM)	8	8	8	8	8
CP (mM)	10	10	10	10	10
CK (unidad/ml)	150	150	150	150	150
$\text{Ca}^{2+}$ (mM)		0.01	49.5		$[4 \times 10^{-4}]$
$\text{Mg}^{2+}$ (mM)	[0.5]	[0.5]	[0.5]	[0.5]	[0.5]
$\text{Na}^{+}$ (mM)	36	36	36	36	36
$\text{K}^{+}$ (mM)	117	117	117	117	117
HEPES (mM)	60	60	60	60	60
EGTA (mM)	0.5	50	50	0.5	50
HDTA (mM)	49.5			49.5	
Saponina (mg/ml)				50	

La solución de alta relajación y de alta activación contenía EGTA 50 mM para amortiguar  $\text{Ca}^{2+}$  libre, mientras que la solución relajante baja contenía EGTA 0,5 mM y ácido 1,6-diaminohexano-N,N,N,N-tetraacético 49,5 mM HDTA), que en contraste con EGTA tiene una afinidad muy baja a  $\text{Ca}^{2+}$ . La solución de desprendimiento se obtiene mediante la adición de 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de saponina a la solución de relajación baja. La solución de liberación consistió en la solución relajante baja con 5 mM de cafeína añadida. La solución de carga contenía EGTA 50 mM para fijar  $\text{Ca}^{2+}$  libre a 0,4  $\mu\text{M}$  (pCa 6.4). Las soluciones para medir la relación de pCa-fuerza se obtuvieron mezclando solución de alta relajación con cantidades apropiadas de solución de alta activación, y se añadió cafeína 5 mM. Todos los experimentos se registraron utilizando un grabador de banda y se convirtieron de forma simultánea digitalmente con una placa e interfaz Axon Instruments Digidata 1200 (utilizando el software Axotape, versión 2.0). Para la preparación de la fibra muscular y las mediciones de la fuerza véase también Weisleder N. et al., 2006, J. Cell Biol. 174: 639-645.

Evaluación de la fuerza de contracción isométrica inducida por  $\text{Ca}^{2+}$  y los transientes de  $\text{Ca}^{2+}$  en las fibras del músculo esquelético.

Se demostró que tanto la proteína S100A1 de longitud completa así como el fragmento C-terminal, tienen una potencia para mejorar la fuerza de contracción isométrica en fibras de músculo esquelético murino permeabilizadas (Figura 7). Las fibras musculares se desprendieron durante 5 min en solución de desprendimiento mientras que la longitud del sarcómero se ajustó a  $2,6 \pm 0,1 \mu\text{m}$  usando el patrón de difracción de un láser de helio-neón. Antes de cargar el SR con la solución de carga (pCa 6.4) durante 1 min, las fibras se sumergieron brevemente en solución de liberación y solución de alta relajación y luego se equilibraron durante 2 minutos en solución de relajación baja. Posteriormente, la preparación se sumergió durante 1 s en la solución de alta relajación y de nuevo durante 2 min en solución de relajación baja. Las fibras se expusieron a la solución de liberación que contenía cafeína 5 mM hasta que el transiente de fuerza inicial regresó al nivel de fuerza de reposo. La fuerza máxima se midió en la solución de alta activación a pCa 4,28 y 5 mM de cafeína. Las fibras se relajaron después en solución de alto relajamiento durante 1 min para amortiguar  $\text{Ca}^{2+}$ . Se registraron varios transientes de control antes de exponer la fibra a la proteína S100A1 o la mezcla de péptidos S100A1 (N/H/C) o el 20-méero C-terminal solos, y se repitió el experimento como se ha descrito anteriormente. La proteína o péptidos S100A1 se añadieron a la solución de bajo relajamiento antes y durante la liberación y a la solución de alta activación. La relación pCa-fuerza en respuesta a intervenciones S100A1 (0,001-10  $\mu\text{M}$ ) se midió con seis concentraciones diferentes de  $\text{Ca}^{2+}$  (EDL, pCa 9,07, 5,91, 5,72, 5,49, 5,17 y 4,28), conteniendo cada una 5 mM de cafeína. La EC50 y el coeficiente de Hill se obtuvieron a partir de un ajuste tipo Hill. El valor EC50 indica la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  necesaria para la activación de la fuerza isométrica media-máxima, que es como una medida de la sensibilidad  $\text{Ca}^{2+}$  del aparato contráctil. El coeficiente de Hill da una indicación de la inclinación máxima de la curva sigmoidal. Los coeficientes de correlación se calcularon para determinar la exactitud del ajuste. El transiente de la fuerza se transformó en el transiente  $\text{Ca}^{2+}$  libre correspondiente usando la relación de fuerza pCa<sup>2+</sup> individual como un indicador de  $\text{Ca}^{2+}$  e invirtiendo cada punto de los transientes de fuerza en el correspondiente nivel de  $\text{Ca}^{2+}$  libre como se describió anteriormente. Basándose en el hecho de que la sensibilidad de las proteínas reguladoras de  $\text{Ca}^{2+}$  y el correspondiente desarrollo de la fuerza proporcionan directamente una medida del  $\text{Ca}^{2+}$  libre miofibrilar, la relación de fuerza pCa relaciona  $\text{Ca}^{2+}$  libre y la fuerza. Por lo tanto, la relación pCa-fuerza se puede utilizar como un bioensayo, que convierte los transientes de fuerza bastante lento de la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  de la SR en transientes aparentes de  $\text{Ca}^{2+}$ .

#### Ejemplo 2: Permeabilidad celular del péptido S100A1ct<sub>6/11</sub>

Ni la proteína S100A1 marcada con rodamina ni el péptido 20-méero C-terminal S100A1 marcado con FITC con o sin motivo hidrófilo como D-K-D-D-P-P (SEQ ID NO: 354) son capaces de penetrar en la membrana celular de cardiomiocitos adultos intactos. Sin embargo, los presentes inventores encontraron sorprendentemente que un péptido que tiene la secuencia D-K-D-D-P-P-Y-V-L-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 372) denominado S100A1ct<sub>6/11</sub> es permeable a las células. La S100A1ct<sub>6/11</sub> marcada con FITC se incubó con cardiomiocitos ventriculares de rata intactos durante 15 minutos antes de que las células fueran monitorizadas usando microscopía confocal de barrido láser. La proteína S100A1 endógena se tiñó usando un protocolo de inmunofluorescencia convencional. El patrón de tinción intracelular de S100A1ct<sub>6/11</sub> marcado con FITC se asemeja al de S100A1 endógeno (Figura 8).

#### Ejemplo 3: Caracterización funcional del péptido S100A1ct<sub>6/11</sub> en cardiomiocitos

Todos los experimentos realizados para la caracterización funcional del péptido S100A1ct<sub>6/11</sub> se realizaron en cardiomiocitos intactos, es decir, no permeabilizados. Se demostró que el péptido S100A1ct<sub>6/11</sub> ejerce efectos inotrópicos positivos en cardiomiocitos ventriculares aislados estimulados (Figura 9), mientras que sus fragmentos (Figura 10) o péptidos correspondientes derivados del extremo carboxiterminal de S100A4 o S100B (Figura 11) no muestran esta capacidad. Los transientes de calcio se evaluaron en cardiomiocitos estimulados en campo FURA2-AM empleando microscopía digitalizada por epifluorescencia y se determinó la carga de calcio del retículo sarcoplásmico (Figura 12).

#### Calibración y medida de los transientes de $\text{Ca}^{2+}$ y la carga de SR $\text{Ca}^{2+}$ en cardiomiocitos.

Los transientes intracelulares de  $\text{Ca}^{2+}$  de los cardiomiocitos ventriculares de ratón se calibraron y midieron como se describió previamente (Remppis A. et al., 2002, Basic Res. Cardiol., 97: 1/56-1/62). En resumen, las células aisladas se lavaron en medio 199 modificado con HEPES (M199) (Sigma), se incubaron en 1 ml de M199 (2 mM  $[\text{Ca}^{2+}]_e$ ) con Fura2-AM 2  $\mu\text{M}$  durante 20 minutos a temperatura ambiente. Las mediciones de calibración y fluorescencia se realizaron utilizando un microscopio inverso Olympus (Ix70) con un filtro UV conectado a un monocromador (Polychrome II, T.I.L.L. Photonics GmbH, Alemania). Las células se estimularon eléctricamente con 1 Hz y se excitaron a 340/380 nm. La emisión de fluorescencia se detectó a 510 nm, se digitalizó y se analizó con el software T.I.L.L.VISION (v. 3.3). Los datos de línea de base de cinco transientes consecutivos en estado de equilibrio se promediaron para el análisis de la amplitud transitoria (amplitud de  $\text{Ca}^{2+}$ , (nM)), tiempo hasta pico (ms) y tiempo hasta 50% de disminución (ms). La calibración de miocitos ventriculares de ratón cargados con Fura2-AM en 50 células produjo una relación mínima ( $R_{\text{min}}$ ) de  $0,38 \pm 0,05$  y una relación máxima ( $R_{\text{max}}$ ) de  $3,36 \pm 0,21$ , mientras que  $\beta$  y Kd se estimaron en  $5,21 \pm 0,24$  y  $236 \pm 29$  nM, respectivamente. La concentración intracelular libre de  $\text{Ca}^{2+}$   $[\text{Ca}^{2+}]_i$  se calculó mediante la ecuación de Grynkiewicz et al. (Grynkiewicz G. et al., 1985, J. Biol. Chem. 260: 3440-3450). Los transientes de  $\text{Ca}^{2+}$  se investigaron al inicio y a lo largo de un incremento escalonado de concentraciones de isoproterenol ( $10^{-9}$ - $10^{-5}$  M) bajo estimulación eléctrica a 1 Hz y 2 mM  $[\text{Ca}^{2+}]_e$  en M199. La carga de SR  $\text{Ca}^{2+}$  se evaluó utilizando un protocolo estándar de pulso de cafeína. Después de 2 min de estimulación eléctrica (1 Hz), los

miocitos se expusieron abruptamente a una solución de  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  con cafeína (10 mM). El pico del transiente  $\text{Ca}^{2+}$  inducido por cafeína se usó como un índice de la carga de SR  $\text{Ca}^{2+}$ .

Parámetros contráctiles de miocitos.

5 Los estudios de contractilidad de miocitos ventriculares aislados se realizaron como se describió recientemente (Most P. et al., 2001, Proc. Nat. Ac., USA 98: 13889-13894) con un sistema de detección de contornos por video (Crescent Electronics, Sandy, UT). En resumen, los miocitos se estimularon eléctricamente para contraerse a 1 Hz en M199 a temperatura ambiente; las mediciones de detección de contornos se obtuvieron bajo condiciones basales y concentraciones incrementales de isoproterenol ( $10^{-9}$ - $10^{-5}$  M). Los datos de cinco contracciones consecutivas en estado estacionario se promediaron para el análisis del acortamiento celular fraccionario (%CS (%)), la velocidad de acortamiento ( $-\text{dL}/\text{dt}$ , ( $\mu\text{m}/\text{s}$ )) y la velocidad de refuerzo ( $+\text{dL}/\text{dt}$ , ( $\mu\text{m}/\text{s}$ )).

15 Ejemplo 4: S100A1ct<sub>6/11</sub> no altera la señalización de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos y protege a los cardiomiocitos de la liberación de calcio inducida por la sobrecarga de almacenamiento (SOICR)

20 El efecto inotrópico de S100A1ct<sub>6/11</sub> es aditivo e independiente de la estimulación  $\beta$ -adrenérgica (Figura 13). Se han aislado cardiomiocitos ventriculares como se ha descrito anteriormente y se ha evaluado la amplitud transitoria del calcio en presencia y ausencia de isoproterenol y en presencia o ausencia del péptido S100A1ct<sub>6/11</sub>, respectivamente.

25 Además, el péptido S100A1ct<sub>6/11</sub> protege a los cardiomiocitos de la liberación de calcio inducida por la sobrecarga de almacenamiento (SOICR) proarrítmica (Figura 15). Las chispas de calcio se evaluaron en cardiomiocitos cargados con Fluo-3 AM bajo control y  $\beta\text{AR}$  (Isoproterenol  $10^{-7}$  M + cafeína 0,5 mM) como se describe en Ventucci et al., 2007, Circ. Res. 100: 105-111). Es importante señalar que el efecto protector de S100A1ct<sub>6/11</sub> es eficaz en concentraciones (100 y 1000 nM) que ejercen acciones inotrópicas en cardiomiocitos debido a la carga de calcio SR aumentada. Por lo tanto, a pesar de su propio efecto potenciador sobre el rescuestro de SR Ca, la S100A1ct<sub>6/11</sub> antagoniza efectivamente el SOICR activado con  $\beta\text{AR}$ , resaltando el perfil molecular único que combina las acciones inotrópicas con la potencia antiarrítmica.

30 Ejemplo 5: Caracterización funcional del péptido S100A1ct<sub>6/11</sub> en corazones normales y con enfermedad.

35 El péptido S100A1ct<sub>6/11</sub> ejerce efectos hemodinámicos *in vivo* significativos que dan como resultado en un mejor comportamiento contráctil en condiciones basales y  $\beta\text{AR}$  estimuladas (Figura 18). Estos efectos hemodinámicos son eficaces en respuesta al  $\beta\text{1AR}$ -bloqueador metoprolol (Figuras 19 y 20). Además, el péptido S100A1ct<sub>6/11</sub> ejerce efectos terapéuticos significativos *in vivo* restableciendo la función hemodinámica en un modelo experimental de ratón con insuficiencia cardíaca (Figura 21) y evitando la muerte celular apoptótica en el fallo del miocardio en dicho modelo de ratón (Figura 22). Además, el péptido S100A1ct<sub>6/11</sub> protege a los ratones con insuficiencia cardíaca de taquiarritmias ventriculares letales desencadenadas por  $\beta\text{AR}$  (Figura 22).

40 Ecocardiografía Transtorácica.

45 Se llevó a cabo un ecocardiograma doppler bidimensional en modo M y Doppler utilizando un ecocardiógrafo HDI 5000 (ATL, Bothell, WA) en ratones conscientes como se ha descrito previamente (Kohout et al., 2001, Circulation 104: 2485-2491). Se realizaron tres mediciones ecocardiográficas independientes en ambos modos. Se determinó el diámetro de la cámara ventricular izquierda en la endosístole (LVESD) y la diástole final (LVEDD), el septum interventricular (IVSth), el espesor de pared LV posterior (LVPth) en la diástole final y el acortamiento fraccionario del LV (FS%) en un modo de visualización en el eje corto eje M al nivel de los músculos papilares;  $\text{FS}\% = \text{LVEDD} - \text{LVESD} / \text{LVEDD} \times 100$ ; (%). El tiempo de eyección LV (LVET) y la frecuencia cardíaca (bpm) tomados de la válvula aórtica. Se utilizaron medidas Doppler para evaluar la velocidad media corregida de la frecuencia cardíaca del acortamiento circunferencial de la fibra:  $\text{Vcfc} = \text{FS}\% / \text{ET} \times \sqrt{60/\text{bpm}} \times 10$ ; (circ/s).

Cateterización cardíaca y evaluación hemodinámica.

55 La ecocardiografía transtorácica bidimensional (TTE) en ratones ligeramente anestesiados (tribromoetanol/amileno hidrato, Avertin, 2,5% p/vol, 8  $\mu\text{l}/\text{g}$  IP) con respiración espontánea se realizó con una sonda de 12 MHz tanto en ratones simulados como infartados (la TTE en modo M se realizó en el eje corto paraesternal antes y después (7 y 28 días) del procedimiento quirúrgico para evaluar el diámetro del LV y posteriormente el acortamiento fraccionario ( $\text{FS}\% = [(\text{LVEDD} - \text{LVESD}) / \text{LVEDD}] \times 100$ ). Bajo la misma anestesia, se insertó un catéter francés con punta micromanométrica de 1,4 (SPC-320, Millar instruments, Inc.) en la arteria carótida derecha y luego avanzó al LV. El análisis hemodinámico, incluyendo la frecuencia cardíaca ( $\text{latidos}/\text{min}^{-1}$ ), la presión diastólica final LV (LVEDP) y la derivada máxima ( $\text{LV} + \text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ ) y mínima ( $\text{LV} \text{ dp}/\text{dt}_{\text{min}}$ ) de la presión LV.

## Histopatología y apoptosis miocárdica

El tejido LV fue crioseccionado (5 µm) y se tiñó con hematoxilina-eosina (HE) para medir la anchura de los miocitos en el área remota no infartada del LV y se obtuvieron medidas a nivel del núcleo en los miocitos seccionados longitudinalmente utilizando el software de imagen NIH (ImageJ 1.34; <http://rsb.info.nih.gov/ij>). La descomposición terminal del desoxinucleotidilo se realizó mediante la tinción de la etiqueta final de dUTP (TUNEL), de acuerdo con el protocolo de los fabricantes (Roche, 11684795001). El número de núcleos de miocitos cardíacos positivos por TUNEL en el área remota se contó con un microscopio Olympus inverso IX 70 (software T.I.L.L. Vision, versión 3.3) y se normalizó por 10<sup>5</sup> núcleos totales identificados por tinción HE en la misma sección. Para identificar células o cuerpos de origen cardíaco, las secciones se tiñeron doblemente con un anticuerpo antitroponina C específico para el corazón (Santa Cruz, sc-8117, dilución 1:50) y un par correspondiente de Alexa Fluor 568 (Molecular Probes, 1:100) (datos no mostrados). La actividad de la caspasa 3 en tejido miocárdico se midió usando un kit de ensayo Caspase-Glo (Promega). Brevemente, el sustrato proluminescente es escindido por la caspasa-3. Después de la escisión de caspasa, se libera un sustrato para luciferasa (aminoluciferina) que da como resultado la reacción de luciferasa y la producción de una señal luminiscente. Se prepararon extractos citosólicos de tejido del corazón mediante homogeneización en tampón de extracción hipotónico (HEPES 25 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, EGTA 1 mM) que contenía una mezcla inhibidora de proteasa (1 comprimido/5 ml) (Roche, Mini inhibidor de proteasa libre de EDTA completo) y posteriormente fue centrifugado (15 min, 13.000 rpm, 4°C). La concentración de proteína del sobrenadante se ajustó a 1 mg/ml con tampón de extracción y se almacenó a -80°C. Se añadió un volumen igual de reactivos y 10 µg/ml de proteína citosólica a una placa de 96 pozos de paredes blancas y se incubó a temperatura ambiente durante 1 h. La luminiscencia de cada muestra se midió por triplicado en un luminómetro de lectura de placas.

El protocolo proarrítmico fue adaptado del protocolo previamente publicado por Wayne Chen y colaboradores (Xiao et al., 2007, J. Biol. Chem. 282: 34828-34838).

Ejemplo 6: Caracterización funcional del péptido S100A1ct<sub>6/11</sub> en músculo normal y esquelético.

El péptido S100A1ct<sub>6/11</sub> aumenta significativamente la fuerza de contracción isométrica en el músculo esquelético normal y enfermo (Figura 24). El protocolo utilizado para evaluar la fuerza de contracción isométrica en las fibras del músculo esquelético se describe en el Ejemplo 1. Para el experimento se han utilizado péptido S100A1ct<sub>6/11</sub>, fibras de músculos esqueléticos intactos (no permeabilizados) de los extensores longitudinales de los dedos (EDL). La fuerza de contracción de las fibras musculares aisladas se incrementó con el tratamiento con S100A1ct<sub>6/11</sub>, independientemente de si el péptido se incubó con la fibra muscular aislada (Figura 24A) o si el péptido se administró sistemáticamente antes de aislar la fibra muscular (Figura 24B).

Ejemplo 7: El efecto inotrópico del péptido S100A1ct<sub>6/11</sub> también se ejerce mediante un péptido más corto.

Un péptido que consiste en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana fusionado a un enlazador hidrófilo (D-K-D-D-P-P, SEQ ID NO: 354) ejerce la misma función inotrópica que el péptido S100A1ct<sub>6/11</sub> (Figura 25). El protocolo para evaluar la amplitud transitoria del calcio se ha descrito anteriormente. El enlazante solo, el vehículo solo, o los péptidos amino-terminales de eliminación, que carecen de más del aminoácido 76 no exhiben el efecto inotrópico. Este experimento demuestra que la tirosina en la posición 76 no es esencial para la función inotrópica y la permeabilidad celular del péptido S100A1ct<sub>6/11</sub>.

## LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Universitätsklinikum Heidelberg

50 <120> Péptido que mejora la función muscular

<130> 492-25 PCT

<140>

55 <141> 2010-04-16

<150> US 61/169,962

60 <151> 2009-04-16

<160> 390

<170> PatentIn versión 3.5

65 <210> 1

ES 2 638 043 T3

<211> 94

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 1

Met Gly Ser Glu Leu Glu Thr Ala Met Glu Thr Leu Ile Asn Val Phe  
1 5 10 15

His Ala His Ser Gly Lys Glu Gly Asp Lys Tyr Lys Leu Ser Lys Lys  
20 25 30

Glu Leu Lys Glu Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ser Gly Phe Leu Asp Ala  
35 40 45

Gln Lys Asp Val Asp Ala Val Asp Lys Val Met Lys Glu Leu Asp Glu  
50 55 60

Asn Gly Asp Gly Glu Val Asp Phe Gln Glu Tyr Val Val Leu Val Ala  
65 70 75 80

Ala Leu Thr Val Ala Cys Asn Asn Phe Phe Trp Glu Asn Ser  
85 90

10

<210> 2

<211> 20

15

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

20

<223> aminoácidos 75 a 94 de S100A1 humana

<400> 2

Tyr Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Ala Cys Asn Asn Phe Phe  
1 5 10 15

Trp Glu Asn Ser  
20

25

<210> 3

<211> 10

30

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

35

<223> péptido variable basado en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<220>

40

<221> VARIANTE

<222> (1)..(1)  
<223> valina 1 puede ser isoleucina  
5 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (2)..(2)  
10 <223> valina 2 puede ser isoleucina  
<220>  
15 <221> VARIANT  
<222> (3)..(3)  
<223> leucina 3 puede ser metionina  
20 <220>  
<221> VARIANT  
25 <222> (4)..(4)  
<223> valina 4 puede ser isoleucina o metionina  
<220>  
30 <221> VARIANTE  
<222> (5)..(5)  
35 <223> alanina 5 puede ser glicina o serina  
<220>  
<221> VARIANTE  
40 <222> (6)..(6)  
<223> alanina 6 puede ser valina  
45 <220>  
<221> VARIANTE  
<222> (8)..(8)  
50 <223> treonina 8 puede ser alanina  
<220>  
55 <221> VARIANTE  
<222> (9)..(9)  
<223> valina 9 puede ser alanina o isoleucina  
60 <220>  
<221> VARIANTE  
65 <222> (10)..(10)

<223> alanina 10 puede ser metionina o valina

<400> 3

Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

5

<210> 4

<211> 10

10

<212> PRT

<213> Artificial

15

<220>

<223> aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 4

20

Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 5

25

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

30

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

35

<400> 5

Ile Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 6

40

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

45

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

50

<400> 6

Val Ile Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

55

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

5 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 7

10

Val Val Met Val Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 8

15 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

20

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

25 <400> 8

Val Val Leu Ile Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 9

30

<211> 10

<212> PRT

35 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

40

<400> 9

Val Val Leu Met Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

45 <210> 10

<211> 10

<212> PRT

50

<213> Artificial

<220>

55 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 10

Val Val Leu Val Gly Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

ES 2 638 043 T3

<210> 11

<211> 10

5

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 11

15

val val Leu val Ser Ala Leu Thr val Ala  
1 5 10

<210> 12

20

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

25

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

30

<400> 12

val val Leu val Ala val Leu Thr val Ala  
1 5 10

<210> 13

35

<211> 10

<212> PRT

40

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

45

<400> 13

val val Leu val Ala Ala Leu Ala val Ala  
1 5 10

50

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

55

<213> Artificial

<220>

60

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 14

Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

5 <210> 15

<211> 10

<212> PRT

10

<213> Artificial

<220>

15 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 15

Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

20

<210> 16

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

30

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 16

Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

35

<210> 17

<211> 10

40

<212> PRT

<213> Artificial

45 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 17

50

Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

<210> 18

55 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 18

Ile Ile Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Ala  
 1 5 10

<210> 19

10

<211> 10

<212> PRT

15

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20

<400> 19

Ile Val Met Val Ala Ala Leu Thr Val Ala  
 1 5 10

25

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

30

<213> Artificial

<220>

35

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 20

Ile Val Leu Ile Ala Ala Leu Thr Val Ala  
 1 5 10

40

<210> 21

<211> 10

45

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

50

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 21

Ile Val Leu Met Ala Ala Leu Thr Val Ala  
 1 5 10

55

<210> 22

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

10

<400> 22

Ile Val Leu Val Gly Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

15 <210> 23

<211> 10

<212> PRT

20

<213> Artificial

<220>

25 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 23

Ile Val Leu Val Ser Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

30

<210> 24

<211> 10

<212> PRT

35

<213> Artificial

<220>

40

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 24

Ile Val Leu Val Ala Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

45

<210> 25

<211> 10

50

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

55

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 25

60

Ile Val Leu Val Ala Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

<210> 26

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

15 <400> 26

Ile Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

<210> 27

20

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

25

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

30

<400> 27

Ile Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

35 <210> 28

<211> 10

<212> PRT

40

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

45 <400> 28

Ile Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

50

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

55

<213> Artificial

ES 2 638 043 T3

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 29

Ile Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

<210> 30

10

<211> 10

<212> PRT

15

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20

<400> 30

Val Ile Met Val Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

25

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

30

<213> Artificial

<220>

35

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 31

Val Ile Leu Ile Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

40

<210> 32

<211> 10

45

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

50

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 32

Val Ile Leu Met Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

55

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

10

<400> 33

Val Ile Leu Val Gly Ala Leu Thr Val Ala

15

1

5

10

<210> 34

<211> 10

20

<212> PRT

<213> Artificial

25

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 34

30

Val Ile Leu Val Ser Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 35

35

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

40

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

45

<400> 35

Val Ile Leu Val Ala Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

50

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

55

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

60

<400> 36

Val Ile Leu Val Ala Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

5 <210> 37

<211> 10

<212> PRT

10

<213> Artificial

<220>

15 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 37

Val Ile Leu Val Ala Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

20

<210> 38

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

30

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 38

Val Ile Leu Val Ala Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

35

<210> 39

<211> 10

40

<212> PRT

<213> Artificial

45 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 39

50

Val Ile Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

<210> 40

55 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

5 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 40

Val Ile Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

10

<210> 41

<211> 10

15

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

20

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 41

Val Val Met Ile Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

25

<210> 42

<211> 10

30

<212> PRT

<213> Artificial

35

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 42

40

Val Val Met Met Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 43

45

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

50

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

55

<400> 43

Val Val Met Val Gly Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 44

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

10

<400> 44

Val Val Met Val Ser Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

15 <210> 45

<211> 10

<212> PRT

20

<213> Artificial

<220>

25 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 45

Val Val Met Val Ala Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

30

<210> 46

<211> 10

<212> PRT

35

<213> Artificial

<220>

40

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 46

Val Val Met Val Ala Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

45

<210> 47

<211> 10

50

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

55

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 47

60

Val Val Met Val Ala Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

<210> 48

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

15 <400> 48

Val Val Met Val Ala Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

<210> 49

20 <211> 10

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

30 <400> 49

Val Val Met Val Ala Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

35 <210> 50

<211> 10

<212> PRT

40 <213> Artificial

<220>

45 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 50

Val Val Met Val Ala Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

50 <210> 51

<211> 10

55 <212> PRT

<213> Artificial

ES 2 638 043 T3

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 51

Val Val Leu Ile Gly Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 52

10 <211> 10

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20 <400> 52

Val Val Leu Ile Ser Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

25 <210> 53

<211> 10

<212> PRT

30 <213> Artificial

<220>

35 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 53

Val Val Leu Ile Ala Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

40 <210> 54

<211> 10

45 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

50 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 54

Val Val Leu Ile Ala Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

55 <210> 55

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

10 <400> 55

Val Val Leu Ile Ala Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

<210> 56

15

<211> 10

<212> PRT

20 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

25

<400> 56

Val Val Leu Ile Ala Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

30 <210> 57

<211> 10

<212> PRT

35

<213> Artificial

<220>

40 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 57

Val Val Leu Ile Ala Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

45

<210> 58

<211> 10

50 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

55

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 58

Val Val Leu Ile Ala Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

<210> 59

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

15 <400> 59

Val Val Leu Met Gly Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 60

20 <211> 10

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

30 <400> 60

Val Val Leu Met Ser Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

35 <210> 61

<211> 10

<212> PRT

40 <213> Artificial

<220>

45 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 61

Val Val Leu Met Ala Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

50 <210> 62

<211> 10

55 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 62

Val Val Leu Met Ala Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

<210> 63

10

<211> 10

<212> PRT

15

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20

<400> 63

Val Val Leu Met Ala Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

25

<210> 64

<211> 10

<212> PRT

30

<213> Artificial

<220>

35

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 64

Val Val Leu Met Ala Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

40

<210> 65

<211> 10

45

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

50

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 65

Val Val Leu Met Ala Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

55

<210> 66

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

5 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 66

10

Val Val Leu Met Ala Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

<210> 67

15 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

20

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

25 <400> 67

Val Val Leu Val Gly Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

30

<210> 68

<211> 10

35 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

40

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 68

Val Val Leu Val Gly Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

45

<210> 69

<211> 10

50

<212> PRT

<213> Artificial

55 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 69

60

Val Val Leu Val Gly Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

<210> 70

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

15 <400> 70

Val Val Leu Val Gly Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

<210> 71

20 <211> 10

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

30 <400> 71

Val Val Leu Val Gly Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

35 <210> 72

<211> 10

<212> PRT

40 <213> Artificial

<220>

45 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 72

Val Val Leu Val Gly Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

50 <210> 73

<211> 10

55 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 73

Val Val Leu Val Ser Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 74

10

<211> 10

<212> PRT

15

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20

<400> 74

Val Val Leu Val Ser Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

25

<210> 75

<211> 10

<212> PRT

30

<213> Artificial

<220>

35

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 75

Val Val Leu Val Ser Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

40

<210> 76

<211> 10

45

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

50

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 76

Val Val Leu Val Ser Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

55

<210> 77

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

10

<400> 77

Val Val Leu Val Ser Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

15 <210> 78

<211> 10

<212> PRT

20

<213> Artificial

<220>

25 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 78

Val Val Leu Val Ser Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

30

<210> 79

<211> 10

<212> PRT

35

<213> Artificial

<220>

40

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 79

Val Val Leu Val Ala Val Leu Ala Val Ala  
1 5 10

45

<210> 80

<211> 10

50

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

55

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 80

60

Val Val Leu Val Ala Val Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

<210> 81

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

15 <400> 81

Val Val Leu Val Ala Val Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

<210> 82

20 <211> 10

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

30 <400> 82

Val Val Leu Val Ala Val Leu Thr Val Met  
1 5 10

35 <210> 83

<211> 10

<212> PRT

40 <213> Artificial

<220>

45 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 83

Val Val Leu Val Ala Val Leu Thr Val Val  
1 5 10

50 <210> 84

<211> 10

55 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 84

Val Val Leu Val Ala Ala Leu Ala Ala Ala  
1 5 10

<210> 85

10 <211> 10

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20 <400> 85

Val Val Leu Val Ala Ala Leu Ala Ile Ala  
1 5 10

25 <210> 86

<211> 10

<212> PRT

30 <213> Artificial

<220>

35 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 86

Val Val Leu Val Ala Ala Leu Ala Val Met  
1 5 10

40 <210> 87

<211> 10

45 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

50 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 87

Val Val Leu Val Ala Ala Leu Ala Val Val  
1 5 10

55 <210> 88

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

10

<400> 88

Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Ala Met  
1 5 10

15 <210> 89

<211> 10

<212> PRT

20

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

25

<400> 89

Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Ala Val  
1 5 10

30

<210> 90

<211> 10

<212> PRT

35

<213> Artificial

<220>

40

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 90

Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Ile Met  
1 5 10

45

<210> 91

<211> 10

50

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

55

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 91

60

Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Ile Val  
1 5 10

<210> 92

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

15 <400> 92

Ile Ile Met Val Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 93

20 <211> 10

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

30 <400> 93

Ile Ile Leu Ile Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

35 <210> 94

<211> 10

<212> PRT

40 <213> Artificial

<220>

45 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 94

Ile Ile Leu Met Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

50 <210> 95

<211> 10

55 <212> PRT

<213> Artificial

ES 2 638 043 T3

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 95

Ile Ile Leu Val Gly Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 96

10 <211> 10

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20 <400> 96

Ile Ile Leu Val Ser Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

25 <210> 97

<211> 10

<212> PRT

30 <213> Artificial

<220>

35 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 97

Ile Ile Leu Val Ala Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

40 <210> 98

<211> 10

45 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

50 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 98

Ile Ile Leu Val Ala Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

55

ES 2 638 043 T3

<210> 99

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 99

15           Ile Ile Leu Val Ala Ala Leu Thr Ala Ala  
              1                                   5   10

<210> 100

<211> 10

20 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 100

30           Ile Ile Leu Val Ala Ala Leu Thr Ile Ala  
              1                                   5   10

<210> 101

35 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

40 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

45 <400> 101

Ile Ile Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Met  
              1                                   5   10

50 <210> 102

<211> 10

55 <212> PRT

<213> Artificial

ES 2 638 043 T3

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 102

Ile Ile Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

<210> 103

10

<211> 10

<212> PRT

15

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20

<400> 103

Ile Val Met Ile Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

25 <210> 104

<211> 10

<212> PRT

30

<213> Artificial

<220>

35 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 104

Ile Val Met Met Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

40 <210> 105

<211> 10

<212> PRT

45

<213> Artificial

<220>

50

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 105

Ile Val Met Val Gly Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

55

<210> 106

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

10

<400> 106

Ile Val Met Val Ser Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

15 <210> 107

<211> 10

<212> PRT

20

<213> Artificial

<220>

25 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 107

Ile Val Met Val Ala Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

30

<210> 108

<211> 10

<212> PRT

35

<213> Artificial

<220>

40

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 108

Ile Val Met Val Ala Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

45

<210> 109

<211> 10

50

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

55

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 109

60

Ile Val Met Val Ala Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

<210> 110

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

15 <400> 110

Ile Val Met Val Ala Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

<210> 111

20 <211> 10

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

30 <400> 111

Ile Val Met Val Ala Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

35 <210> 112

<211> 10

<212> PRT

40 <213> Artificial

<220>

45 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 112

Ile Val Met Val Ala Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

50 <210> 113

<211> 10

55 <212> PRT

<213> Artificial

ES 2 638 043 T3

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 113

Ile Val Leu Ile Gly Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 114

10

<211> 10

<212> PRT

15

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20

<400> 114

Ile Val Leu Ile Ser Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

25

<210> 115

<211> 10

<212> PRT

30

<213> Artificial

<220>

35

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 115

Ile Val Leu Ile Ala Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

40

<210> 116

<211> 10

45

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

50

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 116

Ile Val Leu Ile Ala Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

55

<210> 117

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

10

<400> 117

Ile Val Leu Ile Ala Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

15 <210> 118

<211> 10

<212> PRT

20

<213> Artificial

<220>

25 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 118

Ile Val Leu Ile Ala Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

30

<210> 119

<211> 10

<212> PRT

35

<213> Artificial

<220>

40

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 119

Ile Val Leu Ile Ala Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

45

<210> 120

<211> 10

50

<212> PRT

<213> Artificial

55 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 120

60

Ile Val Leu Ile Ala Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

<210> 121

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

15 <400> 121

Ile Val Leu Met Gly Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 122

20 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

30 <400> 122

Ile Val Leu Met Ser Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

35 <210> 123

<211> 10

<212> PRT

40 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

45 <400> 123

Ile Val Leu Met Ala Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

50 <210> 124

<211> 10

55 <212> PRT

<213> Artificial

ES 2 638 043 T3

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 124

Ile Val Leu Met Ala Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

<210> 125

10 <211> 10

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20 <400> 125

Ile Val Leu Met Ala Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

25 <210> 126

<211> 10

<212> PRT

30 <213> Artificial

<220>

35 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 126

Ile Val Leu Met Ala Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

40 <210> 127

<211> 10

45 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

50 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 127

Ile Val Leu Met Ala Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

55 <210> 128

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

10

<400> 128

Ile Val Leu Met Ala Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

15 <210> 129

<211> 10

<212> PRT

20

<213> Artificial

<220>

25 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 129

Ile Val Leu Val Gly Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

30

<210> 130

<211> 10

<212> PRT

35

<213> Artificial

<220>

40

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 130

Ile Val Leu Val Gly Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

45

<210> 131

<211> 10

50

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

55

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 131

60

Ile Val Leu Val Gly Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

<210> 132

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

15 <400> 132

Ile Val Leu Val Gly Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

<210> 133

20 <211> 10

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

30 <400> 133

Ile Val Leu Val Gly Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

35 <210> 134

<211> 10

<212> PRT

40 <213> Artificial

<220>

45 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 134

Ile Val Leu Val Gly Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

50 <210> 135

<211> 10

55 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 135

Ile Val Leu Val Ser Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

10 <210> 136

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

20 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 136

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

25 <210> 137

<211> 10

30 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

35 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 137

Ile Val Leu Val Ser Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

40 <210> 138

<211> 10

45 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

50 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 138

Ile Val Leu Val Ser Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

ES 2 638 043 T3

<210> 139

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 139

15           Ile Val Leu Val Ser Ala Leu Thr Val Met  
          1                                   5   10

<210> 140

<211> 10

20 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 140

30           Ile Val Leu Val Ser Ala Leu Thr Val Val  
          1                                   5   10

<210> 141

<211> 10

35 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 141

45           Ile Val Leu Val Ala Val Leu Ala Val Ala  
          1                                   5   10

<210> 142

<211> 10

50 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

60

<400> 142

Ile Val Leu Val Ala Val Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

5 <210> 143

<211> 10

<212> PRT

10

<213> Artificial

<220>

15 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 143

Ile Val Leu Val Ala Val Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

20

<210> 144

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

30

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 144

Ile Val Leu Val Ala Val Leu Thr Val Met  
1 5 10

35

<210> 145

<211> 10

40

<212> PRT

<213> Artificial

45 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 145

50

Ile Val Leu Val Ala Val Leu Thr Val Val  
1 5 10

<210> 146

55 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 146

Ile Val Leu Val Ala Ala Leu Ala Ala Ala  
1 5 10

<210> 147

10

<211> 10

<212> PRT

15

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20

<400> 147

Ile Val Leu Val Ala Ala Leu Ala Ile Ala  
1 5 10

25 <210> 148

<211> 10

<212> PRT

30

<213> Artificial

<220>

35 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 148

Ile Val Leu Val Ala Ala Leu Ala Val Met  
1 5 10

40

<210> 149

<211> 10

45 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

50

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 149

Ile Val Leu Val Ala Ala Leu Ala Val Val  
1 5 10

55

<210> 150

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

5 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 150

10

Ile Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Ala Met  
1 5 10

<210> 151

15 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

20

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

25 <400> 151

Ile Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Ala Val  
1 5 10

<210> 152

30

<211> 10

<212> PRT

35 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

40

<400> 152

Ile Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Ile Met  
1 5 10

45 <210> 153

<211> 10

<212> PRT

50

<213> Artificial

<220>

55 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 153

Ile Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Ile Val  
1 5 10

- 5 <210> 154
- <211> 10
- <212> PRT
- 10 <213> Artificial
- <220>
- <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana
- 15 <400> 154

Val Ile Met Ile Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

- 20 <210> 155
- <211> 10
- <212> PRT
- 25 <213> Artificial
- <220>
- <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana
- 30 <400> 155

Val Ile Met Met Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

- 35 <210> 156
- <211> 10
- 40 <212> PRT
- <213> Artificial
- <220>
- 45 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana
- <400> 156

Val Ile Met Val Gly Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

- 50 <210> 157
- <211> 10
- 55 <212> PRT
- <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 157

Val Ile Met Val Ser Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 158

10

<211> 10

<212> PRT

15

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20

<400> 158

Val Ile Met Val Ala Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

25

<210> 159

<211> 10

<212> PRT

30

<213> Artificial

<220>

35

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 159

Val Ile Met Val Ala Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

40

<210> 160

<211> 10

<212> PRT

45

<213> Artificial

<220>

50

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 160

Val Ile Met Val Ala Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

55

<210> 161

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

10

<400> 161

Val Ile Met Val Ala Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

15 <210> 162

<211> 10

<212> PRT

20

<213> Artificial

<220>

25 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 162

Val Ile Met Val Ala Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

30

<210> 163

<211> 10

<212> PRT

35

<213> Artificial

<220>

40

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 163

Val Ile Met Val Ala Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

45

<210> 164

<211> 10

50

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

55

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 164

60

Val Ile Leu Ile Gly Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 165

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

15 <400> 165

Val Ile Leu Ile Ser Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 166

20 <211> 10

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

30 <400> 166

Val Ile Leu Ile Ala Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

35 <210> 167

<211> 10

<212> PRT

40 <213> Artificial

<220>

45 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 167

Val Ile Leu Ile Ala Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

50 <210> 168

<211> 10

55 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 168

Val Ile Leu Ile Ala Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

<210> 169

10 <211> 10

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20 <400> 169

Val Ile Leu Ile Ala Ala Leu Thr Ile Ala

25 <210> 170

<211> 10

<212> PRT

30 <213> Artificial

<220>

35 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 170

Val Ile Leu Ile Ala Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

40 <210> 171

<211> 10

45 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

50 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 171

Val Ile Leu Ile Ala Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

55 <210> 172

<211> 10

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

10

<400> 172

Val Ile Leu Met Gly Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

15 <210> 173

<211> 10

<212> PRT

20

<213> Artificial

<220>

25 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 173

Val Ile Leu Met Ser Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

30

<210> 174

<211> 10

<212> PRT

35

<213> Artificial

<220>

40

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 174

Val Ile Leu Met Ala Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

45

<210> 175

<211> 10

50

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

55

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 175

60

Val Ile Leu Met Ala Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

<210> 176

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

15 <400> 176

Val Ile Leu Met Ala Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

<210> 177

20 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

30 <400> 177

Val Ile Leu Met Ala Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

<210> 178

35 <211> 10

<212> PRT

40 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

45 <400> 178

Val Ile Leu Met Ala Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

<210> 179

50 <211> 10

<212> PRT

55 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 179

Val Ile Leu Met Ala Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

<210> 180

10 <211> 10

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20 <400> 180

Val Ile Leu Val Gly Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

25 <210> 181

<211> 10

<212> PRT

30 <213> Artificial

<220>

35 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 181

Val Ile Leu Val Gly Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

40 <210> 182

<211> 10

45 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

50 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 182

Val Ile Leu Val Gly Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

55 <210> 183

<211> 10

ES 2 638 043 T3

<212> PRT

<213> Artificial

5 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 183

10

val ile Leu val Gly Ala Leu Thr ile Ala  
1 5 10

<210> 184

15 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

20

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

25 <400> 184

val ile Leu val Gly Ala Leu Thr val Met  
1 5 10

<210> 185

30

<211> 10

<212> PRT

35 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

40

<400> 185

val ile Leu val Gly Ala Leu Thr val val  
1 5 10

45 <210> 186

<211> 10

<212> PRT

50

<213> Artificial

<220>

55 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 186

Val Ile Leu Val Ser Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 187

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

15 <400> 187

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

<210> 188

20 <211> 10

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

30 <400> 188

Val Ile Leu Val Ser Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

35 <210> 189

<211> 10

<212> PRT

40 <213> Artificial

<220>

45 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 189

Val Ile Leu Val Ser Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

50 <210> 190

<211> 10

55 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 190

Val Ile Leu Val Ser Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

<210> 191

10

<211> 10

<212> PRT

15

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20

<400> 191

Val Ile Leu Val Ser Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

25

<210> 192

<211> 10

<212> PRT

30

<213> Artificial

<220>

35

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 192

Val Ile Leu Val Ala Val Leu Ala Val Ala  
1 5 10

40

<210> 193

<211> 10

<212> PRT

45

<213> Artificial

<220>

50

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 193

Val Ile Leu Val Ala Val Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

55

<210> 194

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

10

<400> 194

Val Ile Leu Val Ala Val Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

15 <210> 195

<211> 10

<212> PRT

20

<213> Artificial

<220>

25 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 195

Val Ile Leu Val Ala Val Leu Thr Val Met  
1 5 10

30

<210> 196

<211> 10

<212> PRT

35

<213> Artificial

<220>

40

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 196

Val Ile Leu Val Ala Val Leu Thr Val Val  
1 5 10

45

<210> 197

<211> 10

50

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

55

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 197

60

Val Ile Leu Val Ala Ala Leu Ala Ala Ala  
1 5 10

<210> 198

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

15 <400> 198

Val Ile Leu Val Ala Ala Leu Ala Ile Ala  
1 5 10

<210> 199

20 <211> 10

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

30 <400> 199

Val Ile Leu Val Ala Ala Leu Ala Val Met  
1 5 10

35 <210> 200

<211> 10

<212> PRT

40 <213> Artificial

<220>

45 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 200

Val Ile Leu Val Ala Ala Leu Ala Val Val  
1 5 10

50 <210> 201

<211> 10

55 <212> PRT

<213> Artificial

ES 2 638 043 T3

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 201

Val Ile Leu Val Ala Ala Leu Thr Ala Met  
1 5 10

<210> 202

10

<211> 10

<212> PRT

15

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20

<400> 202

Val Ile Leu Val Ala Ala Leu Thr Ala Val  
1 5 10

25

<210> 203

<211> 10

<212> PRT

30

<213> Artificial

<220>

35

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 203

Val Ile Leu Val Ala Ala Leu Thr Ile Met  
1 5 10

40

<210> 204

45

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

50

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

55

<400> 204

Val Ile Leu Val Ala Ala Leu Thr Ile Val  
1 5 10

<210> 205  
<211> 10  
5 <212> PRT  
<213> Artificial  
10 <220>  
<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana  
15 <400> 205  
Val Val Met Ile Gly Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10  
<210> 206  
20 <211> 10  
<212> PRT  
<213> Artificial  
25 <220>  
<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana  
30 <400> 206  
Val Val Met Ile Ser Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10  
<210> 207  
35 <211> 10  
<212> PRT  
40 <213> Artificial  
<220>  
<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana  
45 <400> 207  
Val Val Met Ile Ala Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10  
50 <210> 208  
<211> 10  
<212> PRT  
55 <213> Artificial  
<220>  
60 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 208

Val Val Met Ile Ala Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

5 <210> 209

<211> 10

<212> PRT

10

<213> Artificial

<220>

15 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 209

Val Val Met Ile Ala Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

20

<210> 210

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

30

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 210

Val Val Met Ile Ala Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

35

<210> 211

<211> 10

40

<212> PRT

<213> Artificial

45 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 211

50

Val Val Met Ile Ala Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

<210> 212

55 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

5 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 212

Val Val Met Ile Ala Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

10 <210> 213

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

20 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 213

Val Val Met Met Gly Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

25 <210> 214

<211> 10

30 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

35 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 214

40 Val Val Met Met Ser Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 215

45 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

50 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

55 <400> 215

Val Val Met Met Ala Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

ES 2 638 043 T3

<210> 216

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 216

15 Val Val Met Met Ala Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

<210> 217

<211> 10

20 <212> PRT

<213> Artificial

25 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 217

30 Val Val Met Met Ala Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

<210> 218

35 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

40 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

45 <400> 218

Val Val Met Met Ala Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

<210> 219

50 <211> 10

<212> PRT

55 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

60

<400> 219

Val Val Met Met Ala Ala Leu Thr Val Met  
 1 5 10

5 <210> 220

<211> 10

<212> PRT

10

<213> Artificial

<220>

15 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 220

Val Val Met Met Ala Ala Leu Thr Val Val  
 1 5 10

20

<210> 221

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

30

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 221

Val Val Met Val Gly Val Leu Thr Val Ala  
 1 5 10

35

<210> 222

<211> 10

40

<212> PRT

<213> Artificial

45 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 222

50

Val Val Met Val Gly Ala Leu Ala Val Ala  
 1 5 10

<210> 223

55 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 223

Val Val Met Val Gly Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

<210> 224

10

<211> 10

<212> PRT

15

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20

<400> 224

Val Val Met Val Gly Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

25

<210> 225

<211> 10

<212> PRT

30

<213> Artificial

<220>

35

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 225

Val Val Met Val Gly Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

40

<210> 226

<211> 10

45

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

50

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 226

Val Val Met Val Gly Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

55

<210> 227

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

10

<400> 227

Val Val Met Val Ser Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

15 <210> 228

<211> 10

<212> PRT

20

<213> Artificial

<220>

25 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 228

Val Val Met Val Ser Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

30

<210> 229

<211> 10

<212> PRT

35

<213> Artificial

<220>

40

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 229

Val Val Met Val Ser Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

45

<210> 230

<211> 10

50

<212> PRT

<213> Artificial

55 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 230

Val Val Met Val Ser Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

5 <210> 231

<211> 10

<212> PRT

10

<213> Artificial

<220>

15 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 231

Val Val Met Val Ser Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

20

<210> 232

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

30

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 232

Val Val Met Val Ser Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

35

<210> 233

<211> 10

40

<212> PRT

<213> Artificial

45 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 233

50

Val Val Met Val Ala Val Leu Ala Val Ala  
1 5 10

<210> 234

55 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

5 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 234

Val Val Met Val Ala Val Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

10 <210> 235

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

20 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 235

Val Val Met Val Ala Val Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

25 <210> 236

<211> 10

30 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

35 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 236

Val Val Met Val Ala Val Leu Thr Val Met  
1 5 10

40 <210> 237

45 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

50 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

55 <400> 237

Val Val Met Val Ala Val Leu Thr Val Val

1

5

10

<210> 238

5 <211> 10

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

15 <400> 238

Val Val Met Val Ala Ala Leu Ala Ala Ala  
1 5 10

<210> 239

20 <211> 10

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

30 <400> 239

Val Val Met Val Ala Ala Leu Ala Ile Ala  
1 5 10

<210> 240

35 <211> 10

<212> PRT

40 <213> Artificial

<220>

45 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 240

Val Val Met Val Ala Ala Leu Ala Val Met  
1 5 10

<210> 241

50 <211> 10

<212> PRT

55 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 241

Val Val Met Val Ala Ala Leu Ala Val Val  
1 5 10

<210> 242

10 <211> 10

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20 <400> 242

Val Val Met Val Ala Ala Leu Thr Ala Met  
1 5 10

25 <210> 243

<211> 10

<212> PRT

30 <213> Artificial

<220>

35 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 243

Val Val Met Val Ala Ala Leu Thr Ala Val  
1 5 10

40 <210> 244

<211> 10

45 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

50 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 244

Val Val Met Val Ala Ala Leu Thr Ile Met  
1 5 10

55 <210> 245

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

10

<400> 245

Val Val Met Val Ala Ala Leu Thr Ile Val  
1 5 10

15 <210> 246

<211> 10

<212> PRT

20

<213> Artificial

<220>

25 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 246

Val Val Leu Ile Gly Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

30

<210> 247

<211> 10

<212> PRT

35

<213> Artificial

<220>

40

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 247

Val Val Leu Ile Gly Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

45

<210> 248

<211> 10

50

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

55

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 248

60

Val Val Leu Ile Gly Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

<210> 249

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

15 <400> 249

Val Val Leu Ile Gly Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

<210> 250

20 <211> 10

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

30 <400> 250

Val Val Leu Ile Gly Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

35 <210> 251

<211> 10

<212> PRT

40 <213> Artificial

<220>

45 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 251

Val Val Leu Ile Gly Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

50 <210> 252

<211> 10

55 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 252

Val Val Leu Ile Ser Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 253

10 <211> 10

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20 <400> 253

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

25 <210> 254

<211> 10

<212> PRT

30 <213> Artificial

<220>

35 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 254

Val Val Leu Ile Ser Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

40 <210> 255

<211> 10

45 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

50 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 255

Val Val Leu Ile Ser Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

55 <210> 256

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

10

<400> 256

Val Val Leu Ile Ser Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

15 <210> 257

<211> 10

<212> PRT

20

<213> Artificial

<220>

25 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 257

Val Val Leu Ile Ser Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

30

<210> 258

<211> 10

<212> PRT

35

<213> Artificial

<220>

40

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 258

Val Val Leu Ile Ala Val Leu Ala Val Ala  
1 5 10

45

<210> 259

<211> 10

50

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

55

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 259

60

Val Val Leu Ile Ala Val Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

<210> 260

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

15 <400> 260

Val Val Leu Ile Ala Val Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

<210> 261

20 <211> 10

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

30 <400> 261

Val Val Leu Ile Ala Val Leu Thr Val Met  
1 5 10

35 <210> 262

<211> 10

<212> PRT

40 <213> Artificial

<220>

45 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 262

Val Val Leu Ile Ala Val Leu Thr Val Val  
1 5 10

50 <210> 263

<211> 10

55 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 263

Val Val Leu Ile Ala Ala Leu Ala Ala Ala  
1 5 10

<210> 264

10

<211> 10

<212> PRT

15

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20

<400> 264

Val Val Leu Ile Ala Ala Leu Ala Ile Ala  
1 5 10

25

<210> 265

<211> 10

<212> PRT

30

<213> Artificial

<220>

35

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 265

Val Val Leu Ile Ala Ala Leu Ala Val Met  
1 5 10

40

<210> 266

<211> 10

45

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

50

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 266

Val Val Leu Ile Ala Ala Leu Ala Val Val  
1 5 10

55

<210> 267

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

10

<400> 267

Val Val Leu Ile Ala Ala Leu Thr Ala Met  
1 5 10

15 <210> 268

<211> 10

<212> PRT

20

<213> Artificial

<220>

25 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 268

Val Val Leu Ile Ala Ala Leu Thr Ala Val  
1 5 10

30

<210> 269

<211> 10

<212> PRT

35

<213> Artificial

<220>

40

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 269

Val Val Leu Ile Ala Ala Leu Thr Ile Met  
1 5 10

45

<210> 270

<211> 10

50

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

55

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 270

60

Val Val Leu Ile Ala Ala Leu Thr Ile Val  
1 5 10

<210> 271

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

15 <400> 271

Val Val Leu Met Gly Val Leu Thr Val Ala

1 5 10

20 <210> 272

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Artificial

30 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 272

Val Val Leu Met Gly Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10

35 <210> 273

<211> 10

40 <212> PRT

<213> Artificial

45 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

50 <400> 273

Val Val Leu Met Gly Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

<210> 274

55 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

5 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 274

10

Val Val Leu Met Gly Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

<210> 275

15 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

20

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

25 <400> 275

Val Val Leu Met Gly Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

<210> 276

30

<211> 10

<212> PRT

35 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

40

<400> 276

Val Val Leu Met Gly Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

45 <210> 277

<211> 10

<212> PRT

50

<213> Artificial

<220>

55 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 277

Val Val Leu Met Ser Val Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 278  
<211> 10  
5 <212> PRT  
<213> Artificial  
10 <220>  
<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana  
15 <400> 278  
Val Val Leu Met Ser Ala Leu Ala Val Ala  
1 5 10  
<210> 279  
20 <211> 10  
<212> PRT  
<213> Artificial  
25 <220>  
<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana  
30 <400> 279  
Val Val Leu Met Ser Ala Leu Thr Ala Ala  
1 5 10  
<210> 280  
35 <211> 10  
<212> PRT  
40 <213> Artificial  
<220>  
<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana  
45 <400> 280  
Val Val Leu Met Ser Ala Leu Thr Ile Ala  
1 5 10  
50 <210> 281  
<211> 10  
<212> PRT  
55 <213> Artificial  
<220>  
60 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 281

Val Val Leu Met Ser Ala Leu Thr Val Met  
1 5 10

5 <210> 282

<211> 10

<212> PRT

10

<213> Artificial

<220>

15 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 282

Val Val Leu Met Ser Ala Leu Thr Val Val  
1 5 10

20

<210> 283

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

30

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 283

Val Val Leu Met Ala Val Leu Ala Val Ala  
1 5 10

35

<210> 284

<211> 10

40

<212> PRT

<213> Artificial

45 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 284

50

Val Val Leu Met Ala Val Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

<210> 285

55 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 285

Val Val Leu Met Ala Val Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

<210> 286

10 <211> 10

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20 <400> 286

Val Val Leu Met Ala Val Leu Thr Val Met  
1 5 10

25 <210> 287

<211> 10

<212> PRT

30 <213> Artificial

<220>

35 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 287

Val Val Leu Met Ala Val Leu Thr Val Val  
1 5 10

40 <210> 288

<211> 10

45 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

50 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 288

Val Val Leu Met Ala Ala Leu Ala Ala Ala  
1 5 10

55 <210> 289

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

5 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 289

10

Val Val Leu Met Ala Ala Leu Ala Ile Ala  
1 5 10

<210> 290

15 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

20

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

25 <400> 290

Val Val Leu Met Ala Ala Leu Ala Val Met  
1 5 10

<210> 291

30

<211> 10

<212> PRT

35 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

40

<400> 291

Val Val Leu Met Ala Ala Leu Ala Val Val  
1 5 10

45 <210> 292

<211> 10

<212> PRT

50

<213> Artificial

<220>

55 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 292

Val Val Leu Met Ala Ala Leu Thr Ala Met  
1 5 10

<210> 293

<211> 10

5

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 293

15

Val Val Leu Met Ala Ala Leu Thr Ala Val  
1 5 10

<210> 294

20

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

25

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

30

<400> 294

Val Val Leu Met Ala Ala Leu Thr Ile Met  
1 5 10

<210> 295

35

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

40

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

45

<400> 295

Val Val Leu Met Ala Ala Leu Thr Ile Val  
1 5 10

50

<210> 296

<211> 10

<212> PRT

55

<213> Artificial

<220>

60

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 296

Val Val Leu Val Gly Val Leu Ala Val Ala  
1 5 10

5 <210> 297

<211> 10

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

15 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 297

Val Val Leu Val Gly Val Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

20 <210> 298

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

30 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 298

Val Val Leu Val Gly Val Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

35 <210> 299

<211> 10

40 <212> PRT

<213> Artificial

45 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 299

50 Val Val Leu Val Gly Val Leu Thr Val Met  
1 5 10

<210> 300

55 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 300

Val Val Leu Val Gly Val Leu Thr Val Val  
1 5 10

<210> 301

10 <211> 10

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20 <400> 301

Val Val Leu Val Gly Ala Leu Ala Ala Ala  
1 5 10

25 <210> 302

<211> 10

<212> PRT

30 <213> Artificial

<220>

35 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 302

Val Val Leu Val Gly Ala Leu Ala Ile Ala  
1 5 10

40 <210> 303

<211> 10

45 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

50 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 303

Val Val Leu Val Gly Ala Leu Ala Val Met  
1 5 10

55 <210> 304

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

5 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 304

10

Val Val Leu Val Gly Ala Leu Ala Val Val  
1 5 10

<210> 305

15 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

20

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

25 <400> 305

Val Val Leu Val Gly Ala Leu Thr Ala Met  
1 5 10

30

<210> 306

<211> 10

35 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

40

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 306

Val Val Leu Val Gly Ala Leu Thr Ala Val  
1 5 10

45

<210> 307

<211> 10

50

<212> PRT

<213> Artificial

55 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 307

Val Val Leu Val Gly Ala Leu Thr Ile Met  
1 5 10

5 <210> 308

<211> 10

<212> PRT

10

<213> Artificial

<220>

15 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 308

Val Val Leu Val Gly Ala Leu Thr Ile Val  
1 5 10

20

<210> 309

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

30

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 309

Val Val Leu Val Ser Val Leu Ala Val Ala  
1 5 10

35

<210> 310

<211> 10

40

<212> PRT

<213> Artificial

45 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 310

50

Val Val Leu Val Ser Val Leu Thr Ala Ala  
1 5 10

<210> 311

55 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

5 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 311

Val Val Leu Val Ser Val Leu Thr Ile Ala  
1 5 10

10 <210> 312

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

20 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 312

Val Val Leu Val Ser Val Leu Thr Val Met  
1 5 10

25 <210> 313

<211> 10

30 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

35 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 313

Val Val Leu Val Ser Val Leu Thr Val Val  
1 5 10

40 <210> 314

45 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

50 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

55 <400> 314

Val Val Leu Val Ser Ala Leu Ala Ala Ala  
1 5 10



<400> 318

Val Val Leu Val Ser Ala Leu Thr Ala Met  
1 5 10

5 <210> 319

<211> 10

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

15 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 319

Val Val Leu Val Ser Ala Leu Thr Ala Val  
1 5 10

20 <210> 320

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

30 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 320

Val Val Leu Val Ser Ala Leu Thr Ile Met  
1 5 10

35 <210> 321

<211> 10

40 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

45 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 321

50 Val Val Leu Val Ser Ala Leu Thr Ile Val  
1 5 10

<210> 322

55 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

5 <400> 322

Val Val Leu Val Ala Val Leu Ala Ala Ala  
1 5 10

<210> 323

10 <211> 10

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

20 <400> 323

Val Val Leu Val Ala Val Leu Ala Ile Ala  
1 5 10

25 <210> 324

<211> 10

<212> PRT

30 <213> Artificial

<220>

35 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 324

Val Val Leu Val Ala Val Leu Ala Val Met  
1 5 10

40 <210> 325

<211> 10

45 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

50 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 325

Val Val Leu Val Ala Val Leu Ala Val Val  
1 5 10

55 <210> 326

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

5 <220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 326

10

Val Val Leu Val Ala Val Leu Thr Ala Met  
1 5 10

<210> 327

15 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

20

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

25 <400> 327

Val Val Leu Val Ala Val Leu Thr Ala Val  
1 5 10

<210> 328

30

<211> 10

<212> PRT

35 <213> Artificial

<220>

<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

40

<400> 328

Val Val Leu Val Ala Val Leu Thr Ile Met  
1 5 10

45 <210> 329

<211> 10

<212> PRT

50

<213> Artificial

<220>

55 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 329

Val Val Leu Val Ala Val Leu Thr Ile Val  
1 5 10

<210> 330  
<211> 10  
5 <212> PRT  
<213> Artificial  
10 <220>  
<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana  
15 <400> 330  
Val Val Leu Val Ala Ala Leu Ala Ala Met  
1 5 10  
<210> 331  
20 <211> 10  
<212> PRT  
<213> Artificial  
25 <220>  
<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana  
30 <400> 331  
Val Val Leu Val Ala Ala Leu Ala Ala Val  
1 5 10  
<210> 332  
35 <211> 10  
<212> PRT  
40 <213> Artificial  
<220>  
<223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana  
45 <400> 332  
Val Val Leu Val Ala Ala Leu Ala Ile Met  
1 5 10  
50 <210> 333  
<211> 10  
<212> PRT  
55 <213> Artificial  
<220>  
60 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 333

Val Val Leu val Ala Ala Leu Ala Ile Val  
1 5 10

5 <210> 334

<211> 10

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

15 <223> variante peptídica basada en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana

<400> 334

Ile Ile Leu Met Gly Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

20 <210> 335

<211> 4

25 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

30 <223> aminoácidos 86 a 89 de S100A1 humana

<400> 335

35 Cys Asn Asn Phe

1

<210> 336

40 <211> 5

<212> PRT

45 <213> Artificial

<220>

50 <223> aminoácidos 86 a 90 de S100A1 humana

<400> 336

Cys Asn Asn Phe Phe  
1 5

55 <210> 337

<211> 6

<212> PRT

60 <213> Artificial

ES 2 638 043 T3

<220>

<223> aminoácidos 86 a 91 de S100A1 humana

5 <400> 337

Cys Asn Asn Phe Phe Trp  
1 5

<210> 338

10 <211> 7

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> aminoácidos 86 a 92 de S100A1 humana

20 <400> 338

Cys Asn Asn Phe Phe Trp Glu  
1 5

25 <210> 339

<211> 8

<212> PRT

30 <213> Artificial

<220>

35 <223> aminoácidos 86 a 93 de S100A1 humana

<400> 339

Cys Asn Asn Phe Phe Trp Glu Asn

40 1 5

<210> 340

45 <211> 11

<212> PRT

50 <213> Artificial

<220>

<223> aminoácidos 76 a 86 de S100A1 humana

55 <400> 340

Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Ala Cys  
1 5 10

ES 2 638 043 T3

<210> 341  
<211> 12  
5 <212> PRT  
<213> Artificial  
<220>  
10 <223> aminoácidos 76 a 87 de S100A1 humana  
<400> 341  
15 Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Ala Cys Asn  
1 5 10  
<210> 342  
<211> 13  
20 <212> PRT  
<213> Artificial  
<220>  
25 <223> aminoácidos 76 a 88 de S100A1 humana  
<400> 342  
30 Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Ala Cys Asn Asn  
1 5 10  
<210> 343  
35 <211> 14  
<212> PRT  
<213> Artificial  
40 <220>  
<223> aminoácidos 76 a 89 de S100A1 humana  
45 <400> 343  
Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Ala Cys Asn Asn Phe  
1 5 10  
<210> 344  
50 <211> 15  
<212> PRT  
55 <213> Artificial  
<220>  
<223> aminoácidos 76 a 90 de S100A1 humana  
60

ES 2 638 043 T3

<400> 344

Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Ala Cys Asn Asn Phe Phe  
1 5 10 15

5 <210> 345

<211> 16

<212> PRT

10

<213> Artificial

<220>

15 <223> aminoácidos 76 a 91 de S100A1 humana

<400> 345

Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Ala Cys Asn Asn Phe Phe Trp  
1 5 10 15

20

<210> 346

<211> 17

25

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

30

<223> aminoácidos 76 a 92 de S100A1 humana

<400> 346

Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Ala Cys Asn Asn Phe Phe Trp  
1 5 10 15

35

Glu

<210> 347

<211> 18

40

<212> PRT

<213> Artificial

45

<220>

<223> aminoácidos 76 a 93 de S100A1 humana

<400> 347

50

Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Ala Cys Asn Asn Phe Phe Trp  
1 5 10 15

Glu Asn

55

<210> 348

<211> 10

<212> PRT



ES 2 638 043 T3

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu  
1 5 10 15

Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu  
20 25

<210> 352

5 <211> 27

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> péptido miembro de la familia MPG/Pep

15 <400> 352

Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly  
1 5 10 15

Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val  
20 25

<210> 353

20

<211> 21

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> péptido miembro de la familia MPG/Pep

30

<400> 353

Lys Glu Thr Trp Trp Glu Thr Trp Trp Thr Glu Trp Ser Gln Pro Lys  
1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Val  
20

35 <210> 354

<211> 6

<212> PRT

40

<213> Artificial

<220>

45 <223> motivo hidrófilo

<400> 354

Asp Lys Asp Asp Pro Pro  
1 5

50



ES 2 638 043 T3

<400> 358

Asp Lys Asp Glu Pro Pro  
1 5

5 <210> 359  
<211> 6  
<212> PRT  
10 <213> Artificial  
<220>  
15 <223> motivo hidrófilo  
<400> 359

Glu Arg Asp Asp Pro Pro  
1 5

20 <210> 360  
<211> 6  
25 <212> PRT  
<213> Artificial  
<220>  
30 <223> motivo hidrófilo  
<400> 360

Glu Lys Glu Asp Pro Pro  
1 5

35 <210> 361  
<211> 6  
40 <212> PRT  
<213> Artificial  
45 <220>  
<223> motivo hidrófilo  
<400> 361

50 Glu Lys Asp Glu Pro Pro  
1 5

<210> 362  
55 <211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial  
60

ES 2 638 043 T3

<220>

<223> motivo hidrófilo

5 <400> 362

Asp Arg Glu Asp Pro Pro  
1 5

<210> 363

10

<211> 6

<212> PRT

15

<213> Artificial

<220>

<223> motivo hidrófilo

20

<400> 363

Asp Arg Asp Glu Pro Pro  
1 5

<210> 364

25

<211> 6

<212> PRT

30

<213> Artificial

<220>

<223> motivo hidrófilo

35

<400> 364

Asp Lys Glu Glu Pro Pro  
1 5

<210> 365

40

<211> 6

<212> PRT

45

<213> Artificial

<220>

<223> motivo hidrófilo

50

<400> 365

Glu Arg Glu Asp Pro Pro  
1 5

<210> 366

55

<211> 6

60

<212> PRT  
<213> Artificial  
5 <220>  
<223> motivo hidrófilo  
<400> 366  
10  
Glu Arg Asp Glu Pro Pro  
1 5  
<210> 367  
15 <211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial  
20 <220>  
<223> motivo hidrófilo  
<400> 367  
25  
Asp Arg Glu Glu Pro Pro  
1 5  
<210> 368  
30 <211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial  
35 <220>  
<223> motivo hidrófilo  
40 <400> 368  
Glu Lys Glu Glu Pro Pro  
1 5  
45 <210> 369  
<211> 6  
<212> PRT  
50 <213> Artificial  
<220>  
55 <223> motivo hidrófilo  
<400> 369  
60  
Glu Arg Glu Glu Pro Pro  
1 5



<223> prolina 5 puede ser glicina  
<220>  
5 <221> VARIANTE  
<222> (6)..(6)  
<223> prolina 6 puede ser glicina  
10 <220>  
<221> VARIANTE  
15 <222> (7)..(7)  
<223> valina 7 puede ser isoleucina  
<220>  
20 <221> VARIANTE  
<222> (8)..(8)  
25 <223>valina 8 puede ser isoleucina  
<220>  
<221> VARIANTE  
30 <222> (9)..(9)  
<223> leucina 9 puede ser metionina  
35 <220>  
<221> VARIANTE  
<222> (10)..(10)  
40 <223> valina 10 puede ser isoleucina o metionina  
<220>  
45 <221> VARIANTE  
<222> (11)..(11)  
<223> alanina 11 puede ser glicina o serina  
50 <220>  
<221> VARIANTE  
55 <222> (12)..(12)  
<223> alanina 12 puede ser valina  
<220>  
60 <221> VARIANTE  
<222> (14)..(14)  
65 <223> treonina 14 puede ser alanina

<220>  
 <221> VARIANTE  
 5 <222> (15)..(15)  
 <223> valina 15 puede ser alanina o isoleucina  
 <220>  
 10 <221> VARIANTE  
 <222> (16)..(16)  
 15 <223> alanina 16 puede ser metionina o valina  
 <400> 371  
 Asp Lys Asp Asp Pro Pro Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Ala  
 1 5 10 15  
 20 <210> 372  
 <211> 17  
 25 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 30 <223> aminoácidos 75 a 85 de S100A1 humana fusionados a un motivo hidrófilo  
 <400> 372  
 Asp Lys Asp Asp Pro Pro Tyr Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val  
 1 5 10 15  
 35 Ala  
 <210> 373  
 <211> 17  
 40 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 45 <220>  
 <223> péptido variable basado en los aminoácidos 75 a 85 de S100A1 humana fusionados a un motivo hidrófilo  
 <220>  
 50 <221> VARIANTE  
 <222> (1)..(1)  
 55 <223> aspartato 1 puede ser glutamato, arginina o lisina  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 60 <222> (2)..(2)

<223> lisina 2 puede ser glutamato, arginina o aspartato  
<220>  
5 <221> VARIANTE  
<222> (3)..(3)  
<223> aspartato 3 puede ser glutamato, arginina o lisina  
10 <220>  
<221> VARIANTE  
15 <222> (4)..(4)  
<223> aspartato 4 puede ser glutamato, arginina o lisina  
<220>  
20 <221> VARIANTE  
<222> (5)..(5)  
25 <223> prolina 5 puede ser glicina  
<220>  
<221> VARIANTE  
30 <222> (6)..(6)  
<223> prolina 6 puede ser glicina  
35 <220>  
<221> VARIANTE  
<222> (7)..(7)  
40 <223> tirosina 7 puede ser fenilalanina o triptófano  
<220>  
45 <221> VARIANTE  
<222> (8)..(8)  
<223> valina 8 puede ser isoleucina  
50 <220>  
<221> VARIANTE  
55 <222> (9)..(9)  
<223> valina 9 puede ser isoleucina  
<220>  
60 <221> VARIANTE  
<222> (10)..(10)  
65 <223> leucina 10 puede ser metionina

<220>  
 <221> VARIANTE  
 5 <222> (11)..(11)  
 <223> valina 11 puede ser isoleucina o metionina  
 <220>  
 10 <221> VARIANTE  
 <222> (12)..(12)  
 15 <223> alanina 12 puede ser glicina y serina  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 20 <222> (13)..(13)  
 <223> alanina 13 puede ser valina  
 <220>  
 25 <221> VARIANTE  
 <222> (15)..(15)  
 30 <223>treonina 15 puede ser alanina  
 <220>  
 35 <221> VARIANTE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> valina 16 puede ser isoleucina o alanina  
 40 <220>  
 <221> VARIANTE  
 45 <222> (17)..(17)  
 <223> alanina 17 puede ser metionina o valina  
 <400> 373  
 50  
     Asp Lys Asp Asp Pro Pro Tyr Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val  
     1          5          10          15  
     Ala  
 <210> 374  
 55 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 60 <220>

<223> basado en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana  
 <220>  
 5 <221> VARIANTE  
 <222> (2)..(2)  
 <223> residuo 2 puede ser valina o isoleucina  
 10 <220>  
 <221> VARIANT  
 15 <222> (4)..(4)  
 <223> residuo 4 puede ser valina o isoleucina  
 <220>  
 20 <221> VARIANTE  
 <222> (5)..(5)  
 25 <223> residuo 5 puede ser alanina o serina  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 30 <222> (6)..(6)  
 <223> residuo 6 puede ser alanina o valina  
 35 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (8)..(8)  
 40 <223> residuo 8 puede ser treonina o alanina  
 <220>  
 45 <221> VARIANTE  
 <222> (9)..(9)  
 <223> residuo 9 puede ser valina o alanina  
 50 <400> 374

**Val** Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa **Ala**  
**1** **5** **10**

55 <210> 375  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 60 <213> Artificial  
 <220>

## ES 2 638 043 T3

<223> péptido variable basado en los aminoácidos 86 a 92 de S100A1 humana

<220>

5 <221> VARIANTE

<222> (3)..(3)

<223> residuo 3 puede ser asparagina, aspartato o glutamato

10

<220>

<221> VARIANTE

15 <222> (4)..(4)

<223> residuo 4 puede ser fenilalanina, o tirosina

<220>

20

<221> VARIANTE

<222> (6)..(6)

25 <223> residuo 6 puede ser triptófano, leucina o glutamina

<400> 375

Cys Asn Xaa Xaa Phe Xaa Glu  
1 5

30

<210> 376

<211> 8

35 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

40

<223> péptido variable basado en los aminoácidos 86 a 93 de S100A1 humana

<220>

45 <221> VARIANTE

<222> (3)..(3)

<223> residuo 3 puede ser asparagina, aspartato, o glutamato

50

<220>

<221> VARIANTE

55 <222> (4)..(4)

<223> residuo 4 puede ser fenilalanina, o tirosina

<220>

60

<221> VARIANTE

<222> (6)..(6)

<223> residuo 6 puede ser triptófano, leucina o glutamina

<220>

5 <221> VARIANTE

<222> (8)..(8)

<223> residuo 8 puede ser asparagina, o treonina

10

<400> 376

Cys Asn Xaa Xaa Phe Xaa Glu Xaa  
 1 5

15 <210> 377

<211> 15

<212> PRT

20

<213> Artificial

<220>

25 <223> péptido variable basado en los aminoácidos 76 a 90 de S100A1 humana

<220>

<221> VARIANTE

30

<222> (1)..(1)

<223> residuo 1 puede ser valina, o isoleucina

35

<220>

<221> VARIANTE

<222> (2)..(2)

40

<223> residuo 2 puede ser valina, o isoleucina

<220>

45 <221> VARIANTE

<222> (3)..(3)

<223> residuo 3 puede ser leucina, o metionina

50

<220>

<221> VARIANTE

55 <222> (4)..(4)

<223> residuo 4 puede ser valina, isoleucina o metionina

<220>

60

<221> VARIANTE

<222> (5)..(5)

<223> residuo 5 puede ser alanina, glicina o serina  
 <220>  
 5 <221> VARIANTE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> residuo 6 puede ser alanina, o valina  
 10 <220>  
 <221> VARIANT  
 15 <222> (8)..(8)  
 <223> residuo 8 puede ser treonina, o alanina  
 <220>  
 20 <221> VARIANTE  
 <222> (9)..(9)  
 25 <223> residuo 9 puede ser valina, alanina, o isoleucina  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 30 <222> (10)..(10)  
 <223> residuo 10 puede ser alanina, metionina o valina  
 35 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (13)..(13)  
 40 <223> residuo 13 puede ser asparagina, aspartato o glutamato  
 <220>  
 45 <221> VARIANTE  
 <222> (14)..(14)  
 <223> residuo 14 puede ser fenilalanina, o tirosina  
 50 <400> 377

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Asn	Xaa	Xaa	Phe
1				5					10					15

55 <210> 378  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 60 <213> Artificial  
 <220>  
 65 <223> péptido variable basado en los aminoácidos 76 a 91 de S100A1 humana

<220>  
<221> VARIANTE  
5 <222> (1)..(1)  
<223> residuo 1 puede ser valina, o isoleucina  
<220>  
10 <221> VARIANTE  
<222> (2)..(2)  
15 <223> residuo 2 puede ser valina, o isoleucina  
<220>  
<221> VARIANTE  
20 <222> (3)..(3)  
<223> residuo 3 puede ser leucina, o metionina  
<220>  
25 <221> VARIANTE  
<222> (4)..(4)  
30 <223> residuo 4 puede ser valina, isoleucina o metionina  
<220>  
35 <221> VARIANTE  
<222> (5)..(5)  
<223> residuo 5 puede ser alanina, glicina o serina  
40 <220>  
<221> VARIANTE  
45 <222> (6)..(6)  
<223> residuo 6 puede ser alanina, o valina  
<220>  
50 <221> VARIANTE  
<222> (8)..(8)  
55 <223> residuo 8 puede ser treonina, o alanina  
<220>  
<221> VARIANTE  
60 <222> (9)..(9)  
<223> residuo 9 puede ser valina, alanina, o isoleucina  
65 <220>

<221> VARIANTE  
 <222> (10)..(10)  
 5 <223> residuo 10 puede ser alanina, metionina o valina  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 10 <222> (13)..(13)  
 <223> residuo 13 puede ser asparagina, aspartato o glutamato  
 15 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (14)..(14)  
 20 <223> residuo 14 puede ser fenilalanina, o tirosina  
 <220>  
 25 <221> VARIANTE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> residuo 16 puede ser triptófano, leucina o glutamina  
 30 <400> 378

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Asn	Xaa	Xaa	Phe	Xaa
1				5					10					15	

35 <210> 379  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 40 <213> Artificial  
 <220>  
 45 <223> péptido variable basado en los aminoácidos 76 a 92 de S100A1 humana  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 50 <222> (1)..(1)  
 <223> residuo 1 puede ser valina, o isoleucina  
 55 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (2)..(2)  
 60 <223> residuo 2 puede ser valina, o isoleucina  
 <220>  
 65 <221> VARIANTE

<222> (3)..(3)

<223> residuo 3 puede ser leucina, o metionina

5 <220>

<221> VARIANTE

<222> (4)..(4)

10 <223> residuo 4 puede ser valina, isoleucina o metionina

<220>

15 <221> VARIANTE

<222> (5)..(5)

<223> residuo 5 puede ser alanina, glicina o serina

20 <220>

<221> VARIANTE

25 <222> (6)..(6)

<223> residuo 6 puede ser alanina, o valina

<220>

30 <221> VARIANTE

<222> (8)..(8)

35 <223> residuo 8 puede ser treonina o alanina

<220>

<221> VARIANTE

40 <222> (9)..(9)

<223> residuo 9 puede ser valina, alanina, o isoleucina

45 <220>

<221> VARIANTE

<222> (10)..(10)

50 <223> residuo 10 puede ser alanina, metionina o valina

<220>

55 <221> VARIANTE

<222> (13)..(13)

<223> residuo 13 puede ser asparagina, aspartato o glutamato

60 <220>

<221> VARIANTE

65 <222> (14)..(14)

<223> residuo 14 puede ser fenilalanina, o tirosina

<220>

5 <221> VARIANTE

<222> (16)..(16)

<223> residuo 16 puede ser leucina, o glutamina

10

<400> 379

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Cys Asn Xaa Xaa Phe Xaa  
 1 5 10 15

Glu

15 <210> 380

<211> 18

<212> PRT

20

<213> Artificial

<220>

25 <223> basado en los aminoácidos 76 a 93 de S100A1 humana

<220>

<221> VARIANTE

30

<222> (1)..(1)

<223> residuo 1 puede ser valina, o isoleucina

35

<220>

<221> VARIANTE

<222> (2)..(2)

40

<223> residuo 2 puede ser valina, o isoleucina

<220>

45 <221> VARIANTE

<222> (3)..(3)

<223> residuo 3 puede ser leucina, o metionina

50

<220>

<221> VARIANTE

55

<222> (4)..(4)

<223> residuo 4 puede ser valina, isoleucina o metionina

<220>

60

<221> VARIANTE

<222> (5)..(5)

<223> residuo 5 puede ser alanina, glicina o serina

5 <220>

<221> VARIANTE

<222> (6)..(6)

10 <223> residuo 6 puede ser alanina, o valina

<220>

15 <221> VARIANTE

<222> (8)..(8)

20 <223> residuo 8 puede ser treonina, o alanina

<220>

<221> VARIANTE

25 <222> (9)..(9)

<223> residuo 9 puede ser valina, alanina, o isoleucina

<220>

30 <221> VARIANTE

<222> (10)..(10)

35 <223> residuo 10 puede ser alanina, metionina o valina

<220>

<221> VARIANTE

40 <222> (13)..(13)

<223> residuo 13 puede ser asparagina, aspartato o glutamato

45 <220>

<221> VARIANTE

<222> (14)..(14)

50 <223> residuo 14 puede ser fenilalanina, o tirosina

<220>

55 <221> VARIANTE

<222> (16)..(16)

60 <223> residuo 16 puede ser triptófano, leucina o glutamina

<220>

<221> VARIANTE

65 <222> (18)..(18)

# ES 2 638 043 T3

<223> residuo 18 puede ser asparagina, o treonina

<400> 380

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Cys Asn Xaa Xaa Phe Xaa  
1 5 10 15

5 Glu Xaa

<210> 381

<211> 16

10

<212> PRT

<213> Artificial

15

<220>

<223> péptido variable basado en los aminoácidos 76 a 85 de S100A1 humana fusionados a un motivo hidrófilo

<220>

20

<221> VARIANTE

<222> (1)..(1)

25

<223> residuo 1 puede ser aspartato, o glutamato

<220>

<221> VARIANTE

30

<222> (2)..(2)

<223> residuo 2 puede ser lisina, o arginina

35

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3)..(3)

40

<223> residuo 3 puede ser aspartato o glutamato

<220>

45

<221> VARIANTE

<222> (4)..(4)

<223> residuo 4 puede ser aspartato, o glutamato

50

<220>

<221> VARIANTE

55

<222> (8)..(8)

<223> residuo 8 puede ser valina, o isoleucina

<220>

60

<221> VARIANTE

ES 2 638 043 T3

<222> (10)..(10)  
<223> residuo 10 puede ser valina, o isoleucina  
5 <220>  
<221> VARIANTE  
<222> (11)..(11)  
10 <223> residuo 11 puede ser alanina, o serina  
<220>  
15 <221> VARIANTE  
<222> (12)..(12)  
<223> residuo 12 puede ser alanina o valina  
20 <220>  
<221> VARIANTE  
25 <222> (14)..(14)  
<223> residuo 14 puede ser treonina o alanina  
<220>  
30 <221> VARIANTE  
<222> (15)..(15)  
35 <223> residuo 15 puede ser valina o alanina  
<400> 381  
Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Pro Val Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Ala  
1 5 10 15  
40 <210> 382  
<211> 12  
45 <212> PRT  
<213> Artificial  
<220>  
50 <223> aminoácidos 75 a 80 de S100B fusionados a un motivo hidrófilo  
<400> 382  
Asp Lys Asp Asp Pro Pro Tyr Val Val Leu Val Ala  
1 5 10  
55 <210> 383  
<211> 12  
60 <212> PRT  
<213> Artificial

ES 2 638 043 T3

<220>

<223> aminoácidos 80 a 85 de la proteína S100A1 humana fusionada a un motivo hidrófilo

5 <400> 383

Asp Lys Asp Asp Pro Pro Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

<210> 384

10

<211> 6

<212> PRT

15

<213> Artificial

<220>

<223> aminoácidos 75 a 80 de S100A1 humana

20

<400> 384

Tyr Val Val Leu Val Ala  
1 5

25

<210> 385

<211> 6

<212> PRT

30

<213> Artificial

<220>

35

<223> aminoácidos 80 a 85 de S100A1 humana

<400> 385

Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5

40

<210> 386

<211> 17

<212> PRT

45

<213> Artificial

<220>

50

<223> aminoácidos 75 a 85 de S100B fusionados a un motivo hidrófilo

<400> 386

55

Asp Lys Asp Asp Pro Pro Tyr Cys Val Phe Leu Ser Cys Ile Ala Met  
1 5 10 15

Met

ES 2 638 043 T3

<210> 387  
<211> 17  
5 <212> PRT  
<213> Artificial  
<220>  
10 <223> aminoácidos 75 a 85 de S100B fusionados a un motivo hidrófilo  
<400> 387  
Asp Lys Asp Asp Pro Pro Phe Met Ala Phe Val Ala Met Val Thr Thr  
1 5 10 15  
15 Ala  
<210> 388  
<211> 15  
20 <212> PRT  
<213> Artificial  
<220>  
25 <223> aminoácidos 42 a 54 de S100A1 humana  
<400> 388  
30 Gly Ser Glu Leu Glu Thr Ala Met Glu Thr Leu Ile Asn Val Phe  
1 5 10 15  
<210> 389  
35 <211> 13  
<212> PRT  
<213> Artificial  
40 <220>  
<223> aminoácidos 42 a 54 de S100A1 humana  
45 <400> 389  
Leu Ser Gly Phe Leu Asp Ala Gln Lys Asp Val Asp Ala  
1 5 10  
50 <210> 390  
<211> 11  
<212> PRT  
55 <213> Artificial  
<220>  
<223> aminoácidos 75 a 85 de S100A1 humana  
60

<400> 390

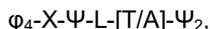
Tyr Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Ala  
1 5 10

5

## REIVINDICACIONES

1. Un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular que comprende o consiste en el motivo de aminoácido:

5



en el que  $\phi$  y  $\Psi$  son en cada caso un aminoácido no aromático hidrófobo seleccionado independientemente, y X es cualquier aminoácido,

10

en el que la secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular no contiene más de 18 aminoácidos continuos de los aminoácidos carboxiterminales de una proteína S100A1,

15

en el que el péptido comprende además un motivo hidrófilo,

en el que el péptido tiene una longitud total de 100 aminoácidos máximo, y

en el que el péptido exhibe una acción inotrópica positiva,

20

para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con mal funcionamiento muscular;

en el que el trastorno es un trastorno del músculo cardíaco y/o esquelético; en el que

25

(a) el trastorno del músculo cardíaco se selecciona del grupo consistente en disfunción contráctil postisquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, choque cardiogénico, choque séptico, infarto de miocardio, cardiomiopatía, disfunción de válvulas cardíacas y trastorno ventricular y

30

(b) el trastorno del músculo esquelético se selecciona del grupo que consiste en distrofia muscular, debilidad muscular, atrofia muscular, miositis, enfermedad del corazón central, miopatía de la vara nemalina, miopatía miotubular centronuclear, oftalmoplejía del ojo, miopatía mitocondrial.

2. El péptido para uso de la reivindicación 1, en el que la secuencia de aminoácidos potenciadora de la función muscular no contiene más de 18 aminoácidos continuos de los aminoácidos carboxiterminales de una proteína S100 seleccionada del grupo que consiste en proteína S100 de unión al calcio A1, proteína S100 de unión al calcio Z, proteína S100 de unión al calcio T, proteína S100 de unión al calcio S y cadena  $\alpha$  de la proteína S100

35

3. El péptido para uso de la reivindicación 1 o 2, en el que

40

(a)  $\Phi$  en cada caso se selecciona independientemente del grupo de aminoácidos que consiste en alanina, metionina, isoleucina, leucina y valina, preferiblemente metionina, isoleucina, leucina y valina y/o

(b)  $\Psi$  en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en alanina, metionina, isoleucina, leucina y valina, preferiblemente alanina, metionina, isoleucina y valina.

45

4. El péptido para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha secuencia de aminoácidos potenciadora de la función muscular comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos:



50

5. El péptido para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha secuencia de aminoácidos que mejora la función muscular comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos V-V-L-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 4), V-I-L-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 6), V-V-M-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 7), I-I-L-V-G-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 95), V-V-L-I-A-A-L-A-A-A (SEQ ID NO: 263), V-I-L-V-S-V-L-T-V-A (SEQ ID NO: 186), e I-I-L-M-G-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 334), y V-V-M-V-A-A-L-T-V-V (SEQ ID NO: 50).

55

6. El péptido para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que un aminoácido o una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en C, C-N, C-N-[N/D/E], C-N-[N/D/E]-[F/Y], C-N-[N/D/E]-[F/Y]-F, C-N-[N/D/E]-[F/Y]-F-[W/L/Q], C-N-[N/D/E]-[F/Y]-F-[W/L/Q]-E (SEQ ID NO: 375), C-N-[N/D/E]-[F/Y]-F-[W/L/Q]-E-[N/T] (SEQ ID NO: 376) está directamente unido al terminal carboxi del motivo de aminoácidos y/o un aminoácido aromático está directamente unido al terminal amino del motivo de aminoácidos.

60

7. El péptido para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además:

65

(a) uno o más de los elementos seleccionados del grupo que consiste en un motivo de mejora de la penetración en la membrana, uno o más epítipo-etiqueta(s), y un motivo de orientación del péptido y/o

(b) una unidad estructural marcadora.

8. El péptido para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el motivo hidrófilo comprende o consiste en el motivo de aminoácido hidrófilo:

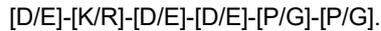
5



10 en el que  $\Lambda$  es seleccionado en cada caso independientemente entre aspartato, glutamato, lisina y arginina y  $\Theta$  es un interruptor de hélice  $\alpha$ , preferiblemente es seleccionado en cada caso de forma independiente entre prolina o glicina.

9. El péptido para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el motivo hidrófilo comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos:

15



20 10. El péptido para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos D-K-D-D-P-P-V-V-L-V-A-A-L-T-V-A (SEQ ID NO: 370), o una secuencia de aminoácidos que es al menos 60% idéntica a dicha secuencia de aminoácidos.

11. El péptido para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el mal funcionamiento muscular está asociado con un ciclo de calcio defectuoso y/o un comportamiento contráctil defectuoso en células musculares.

25 12. El péptido para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en la mejora y/o restauración del ciclo del calcio y/o para su uso en la mejora y/o restauración del rendimiento contráctil en las células musculares.

30 13. Una composición que comprende el péptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un medicamento seleccionado del grupo que consiste en catecolaminas, agonistas de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos y bloqueadores de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos para uso en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

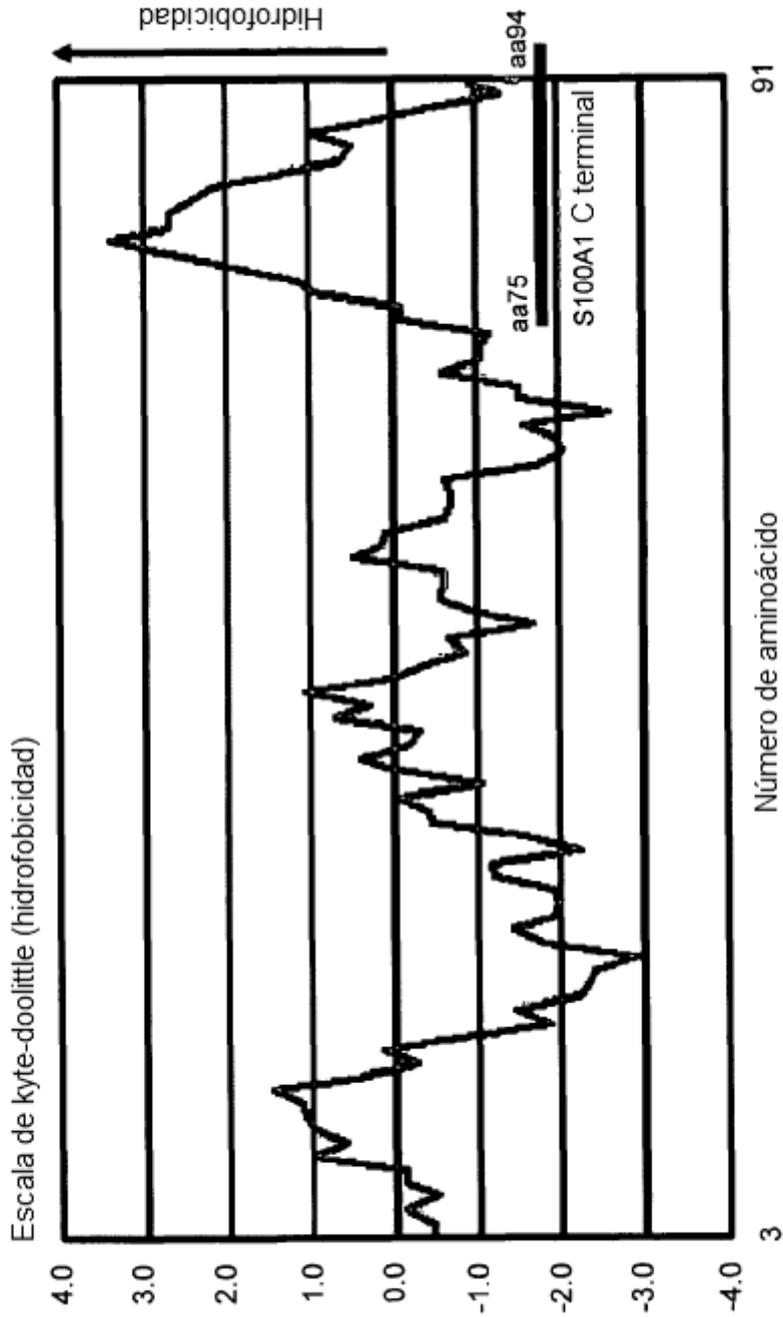
FIGURA 1

SEQ ID NO: 1  
proteína **S100A1**: MGSELETAMETLINVFHAHSGKGGKYYKLSKKELKELLQTELSGFLDAQKDYDAVDKVMKELDENGDEVDFOEYVVLVAALTVACNFFWENS  
(aa) 1 10 20 30 40 50 60 70 80 90

EF-Mano EF-Mano

SEQ ID NO: 2  
péptido **S100A1-ct**: YVVLVAALTVACNFFWENS

FIGURA 2



<http://www.vivo.colostate.edu/molkit/hydropathy/index.html>

FIGURA 3

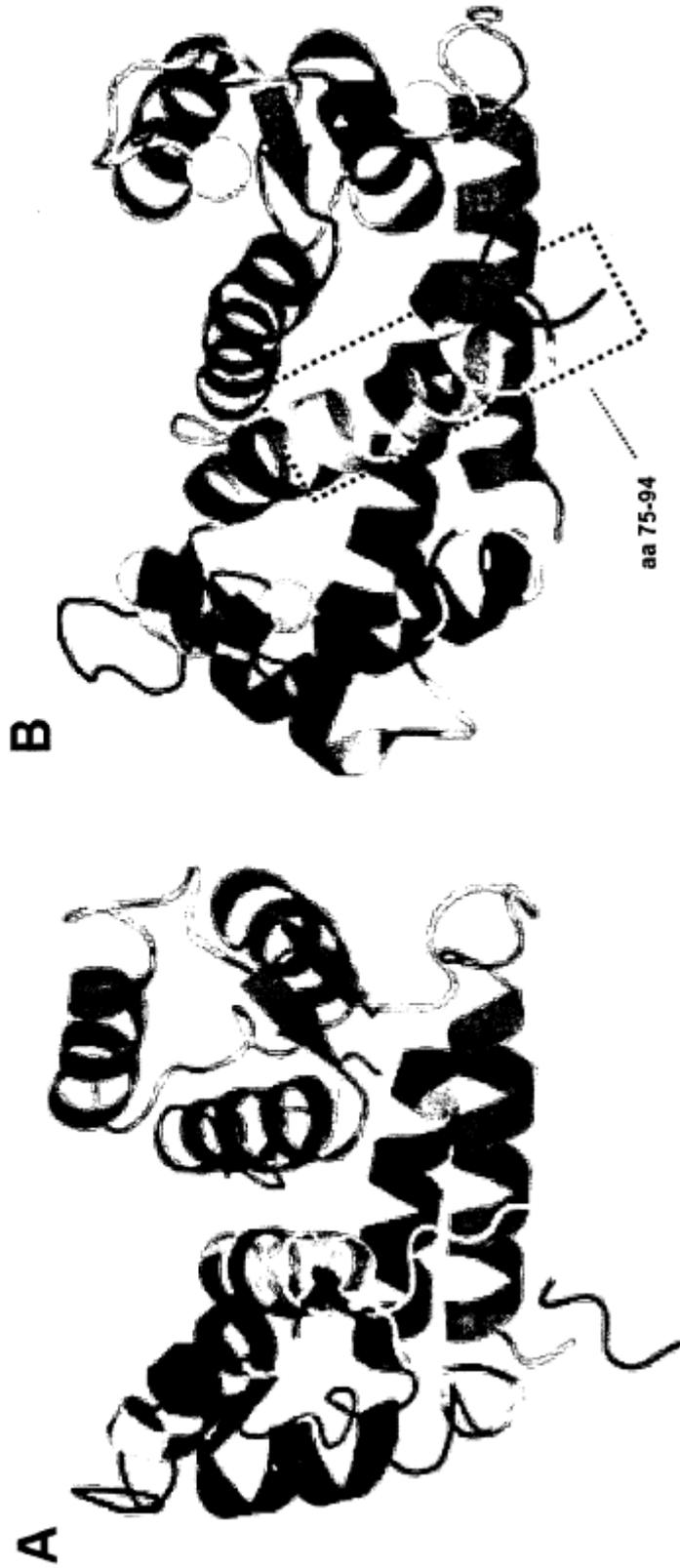


FIGURA 4

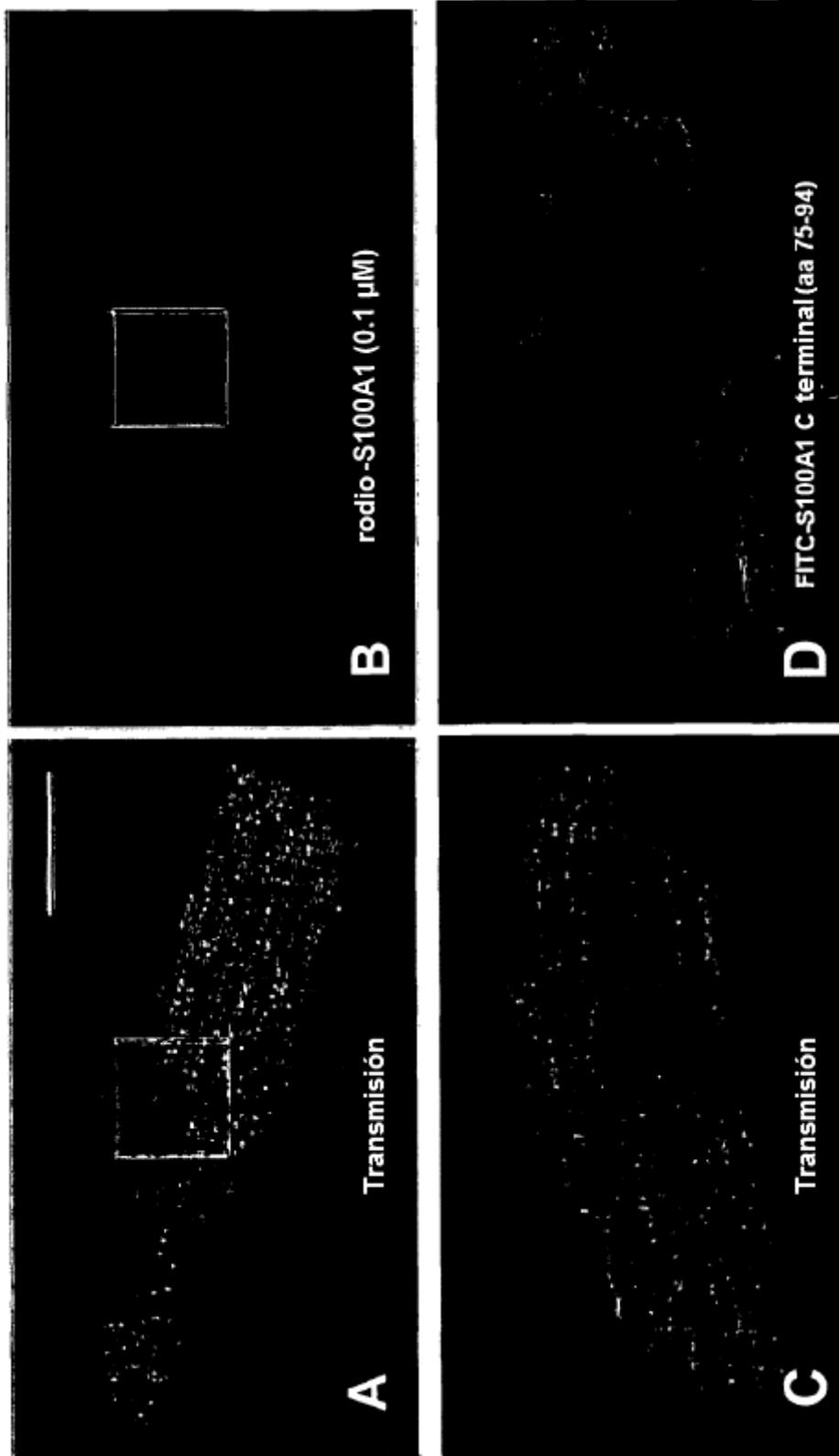


FIGURA 5

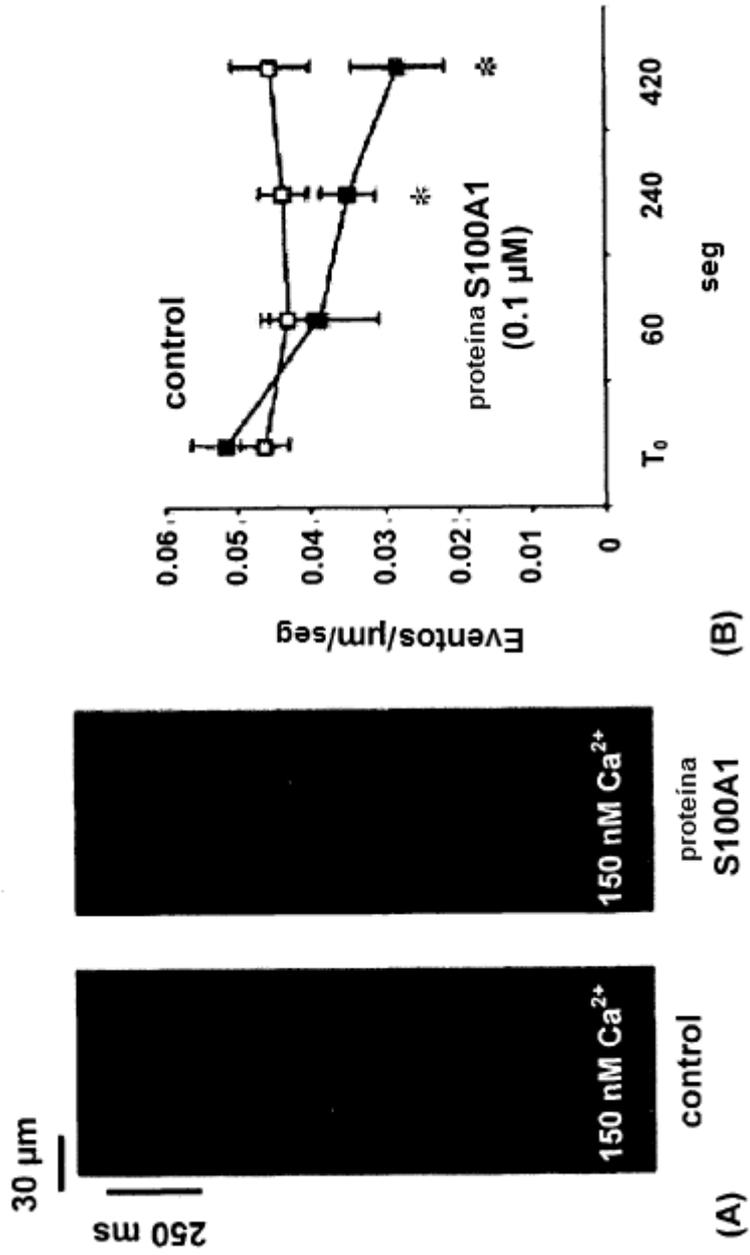


FIGURA 6

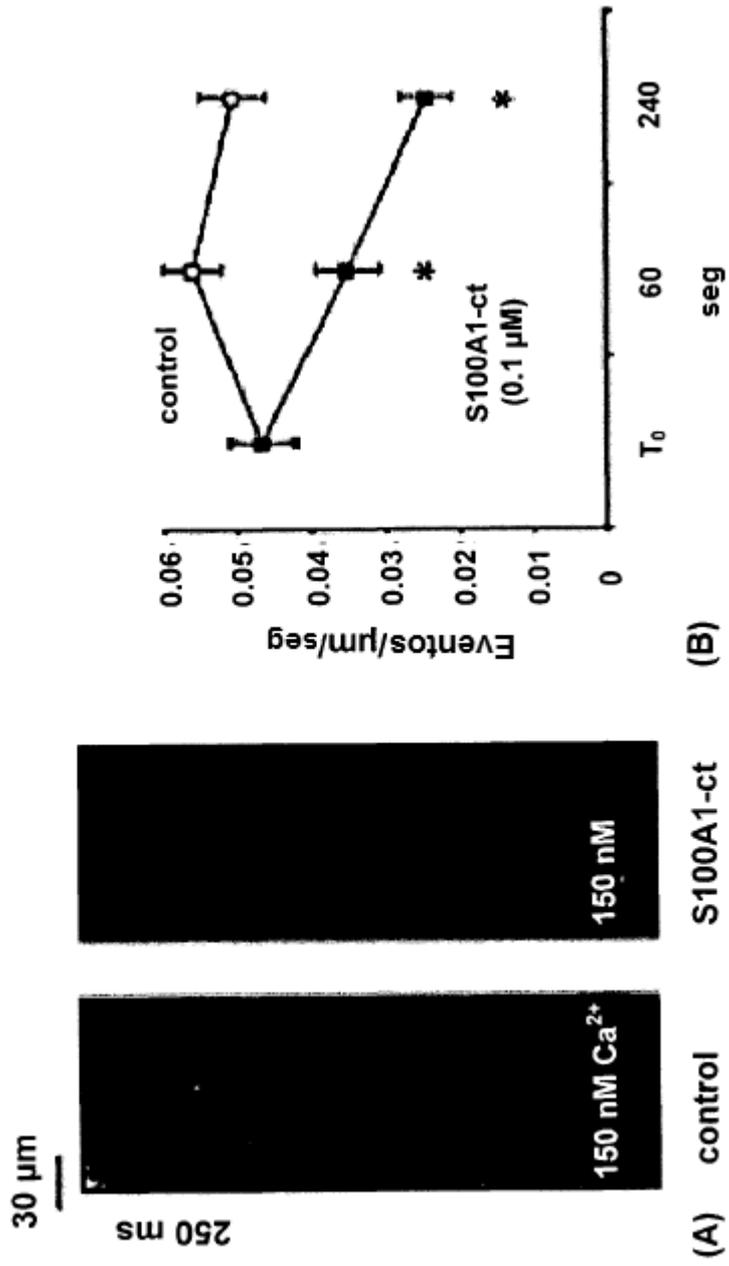


FIGURA 7

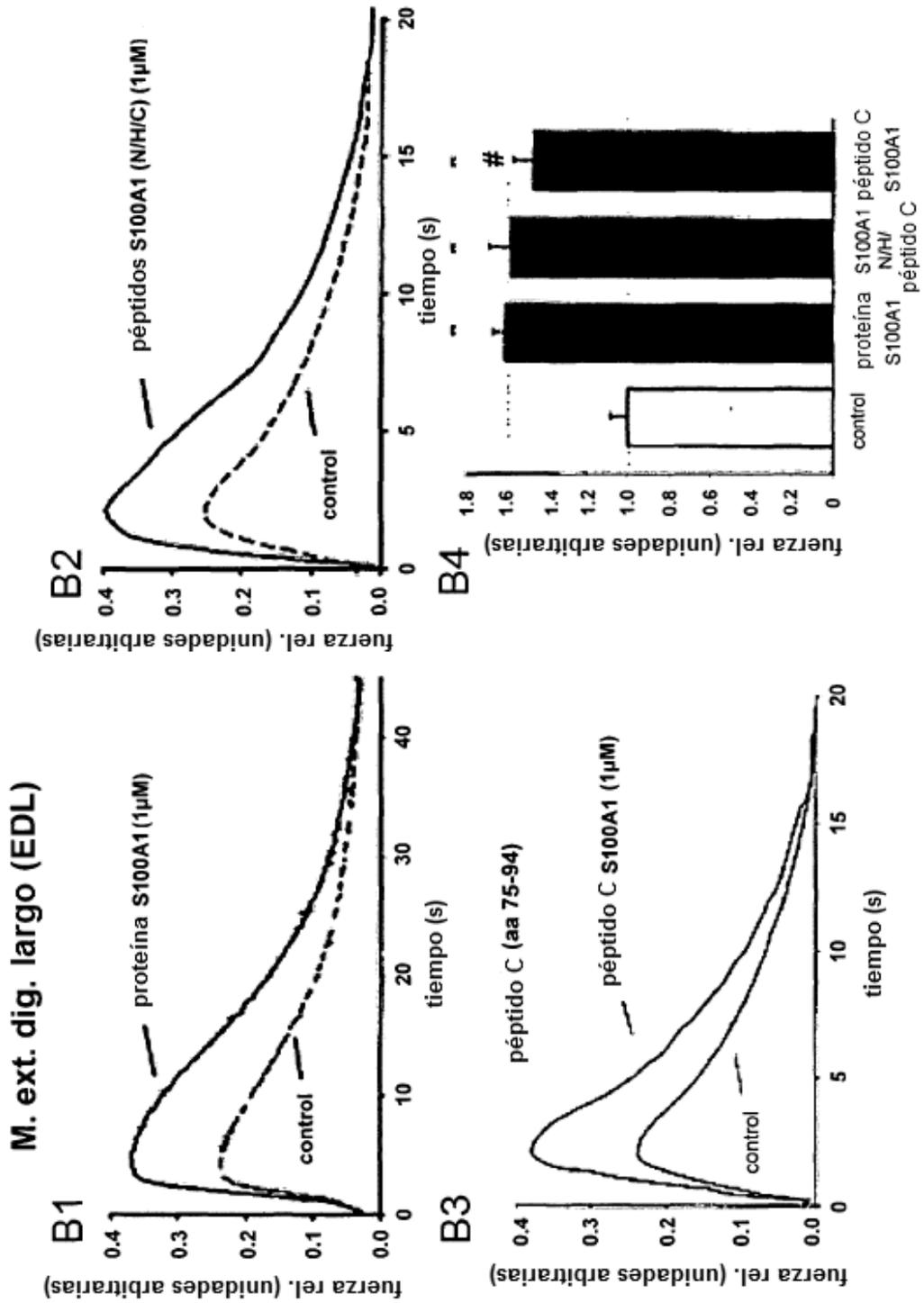


FIGURA 8

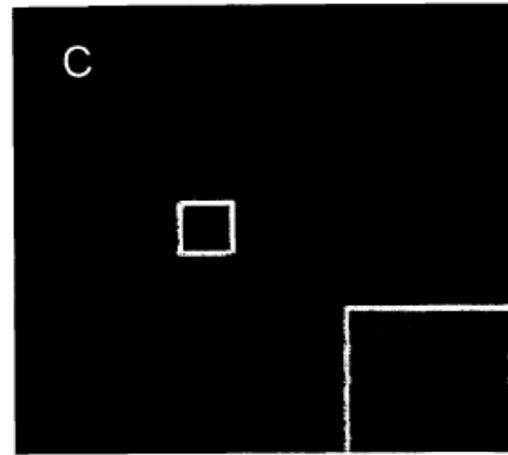
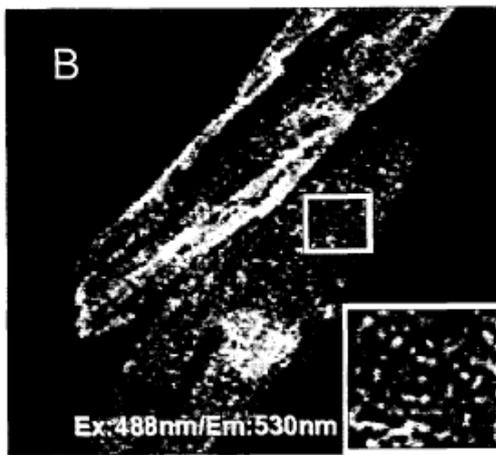
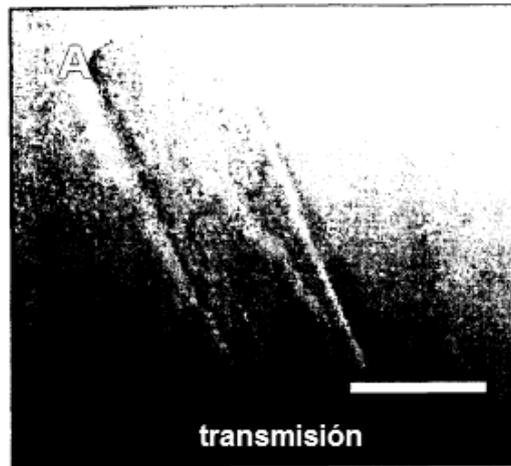


FIGURA 9

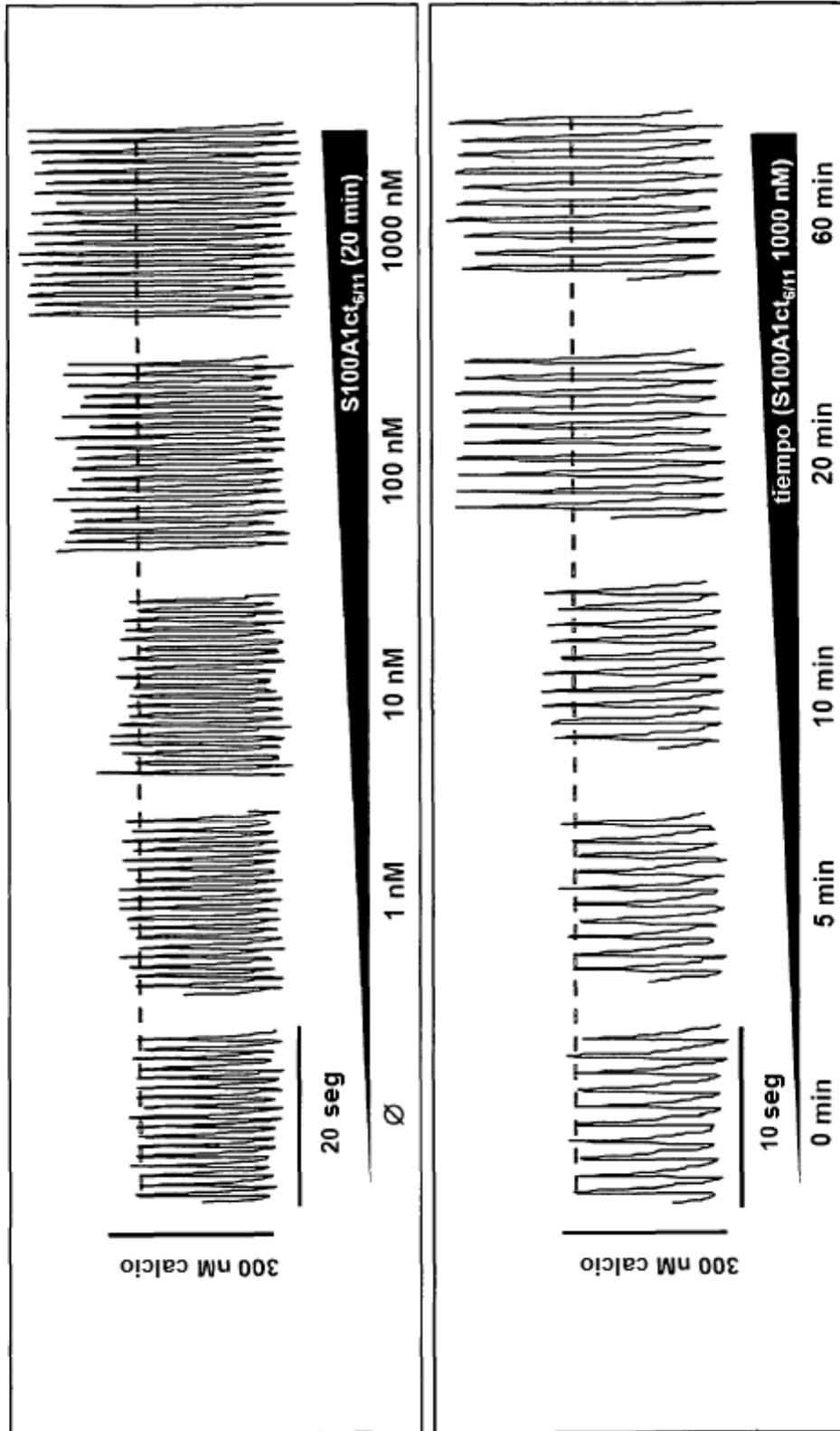


FIGURA 10

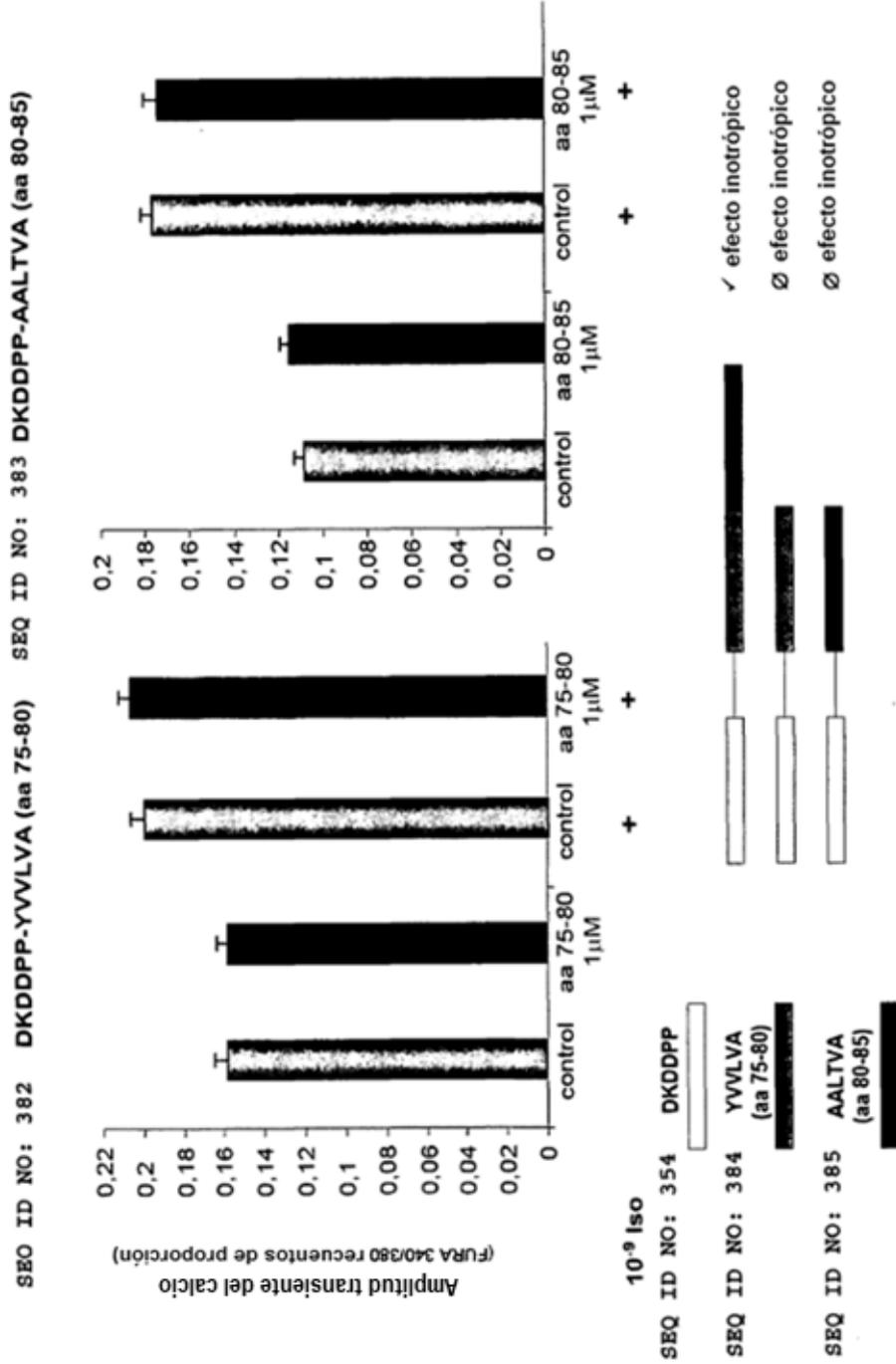
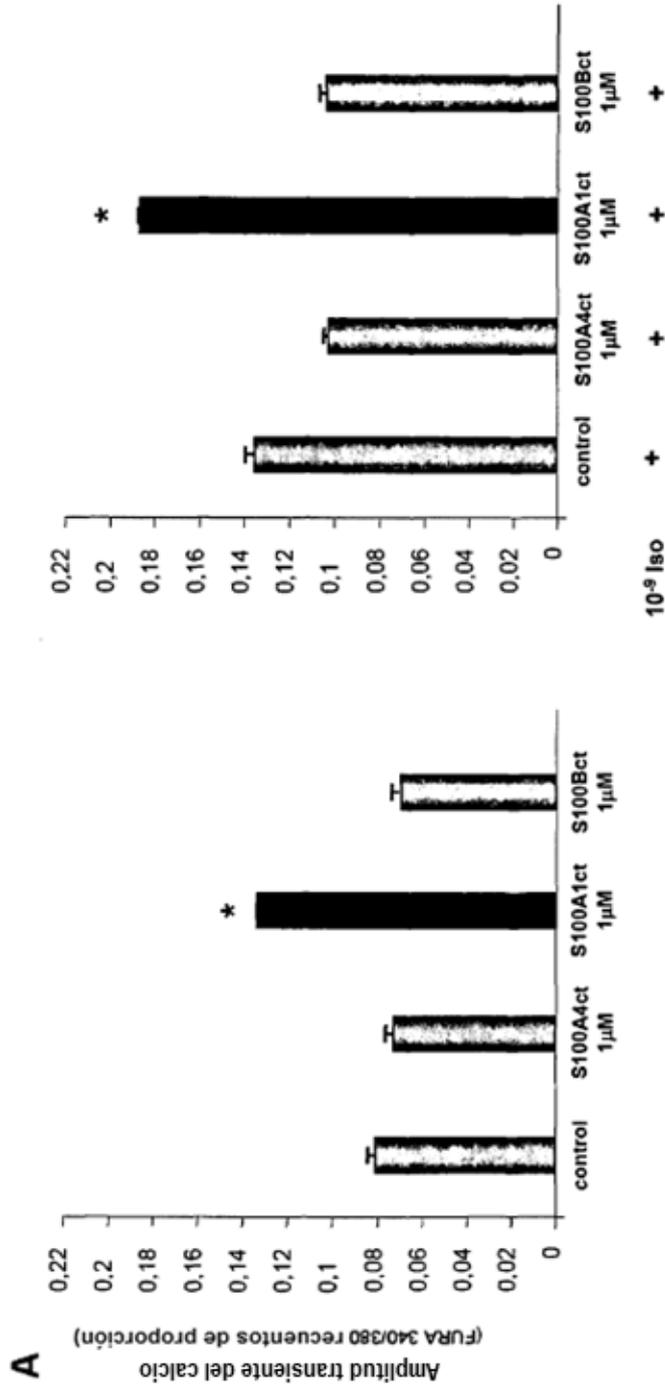


FIGURA 11



- B**
- S100A1ct (aa 75-85) DKDDPP-YVVLVAALIV<sup>A</sup> SEQ ID NO: 372
  - S100A4ct (aa 75-85) DKDDPP-YCVFLSCIAMM SEQ ID NO: 386
  - S100Bct (aa 75-85) DKDDPP-FMAFVAMVIT<sup>A</sup> SEQ ID NO: 387

FIGURA 12

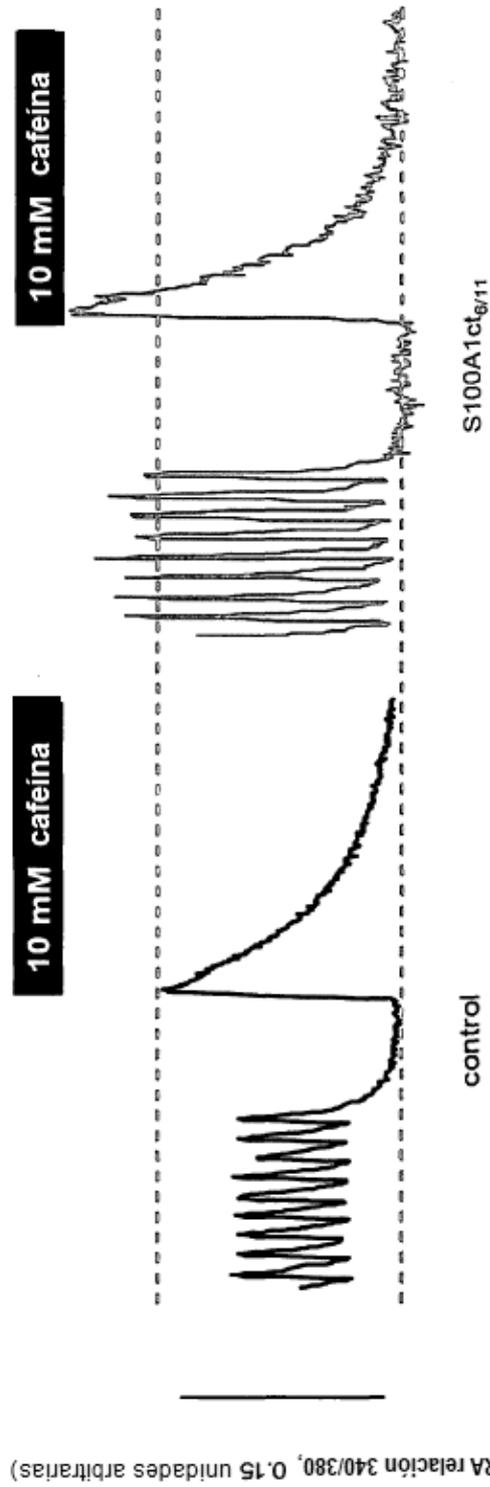


FIGURA 13

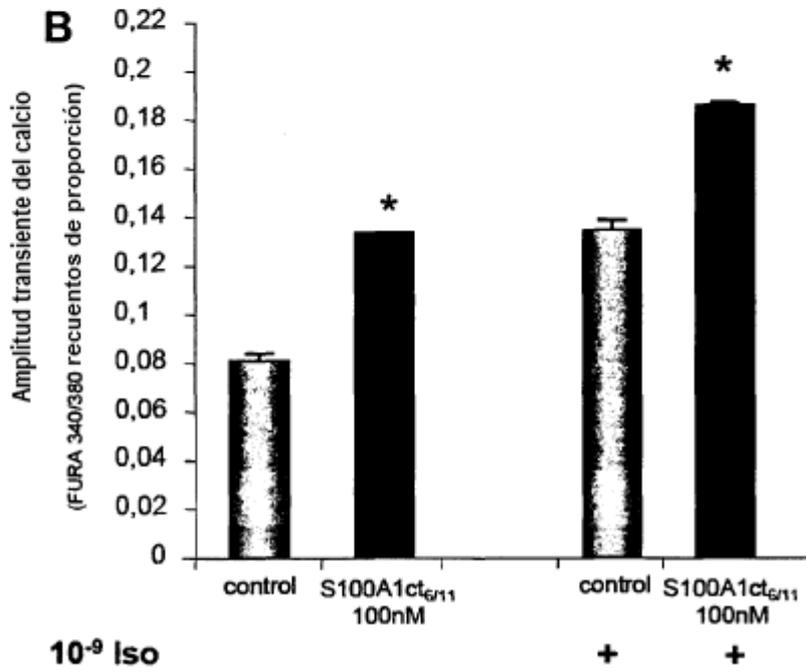
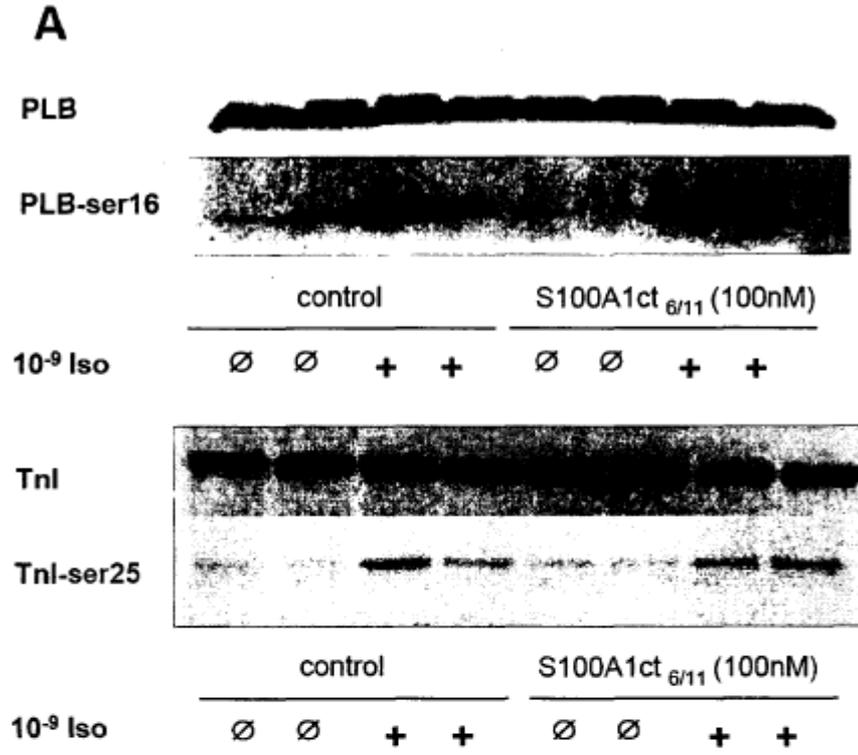


FIGURA 14

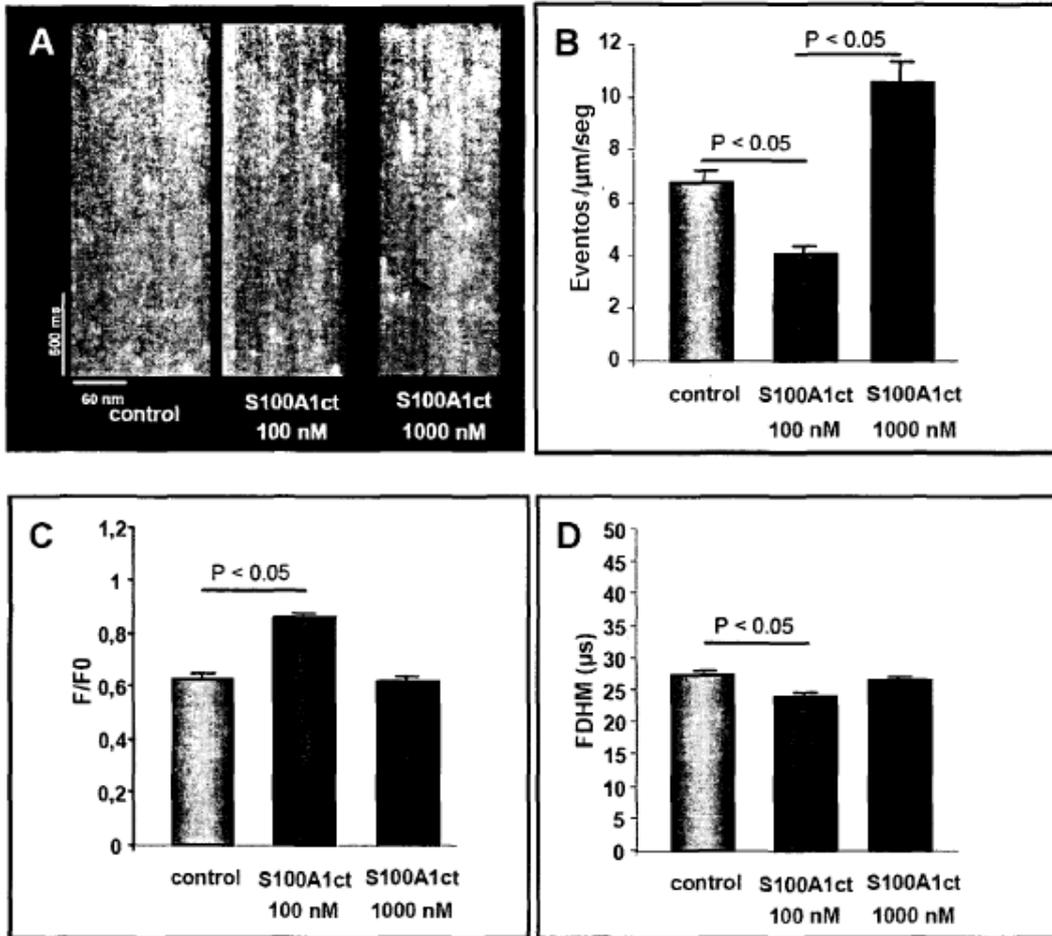


FIGURA 15

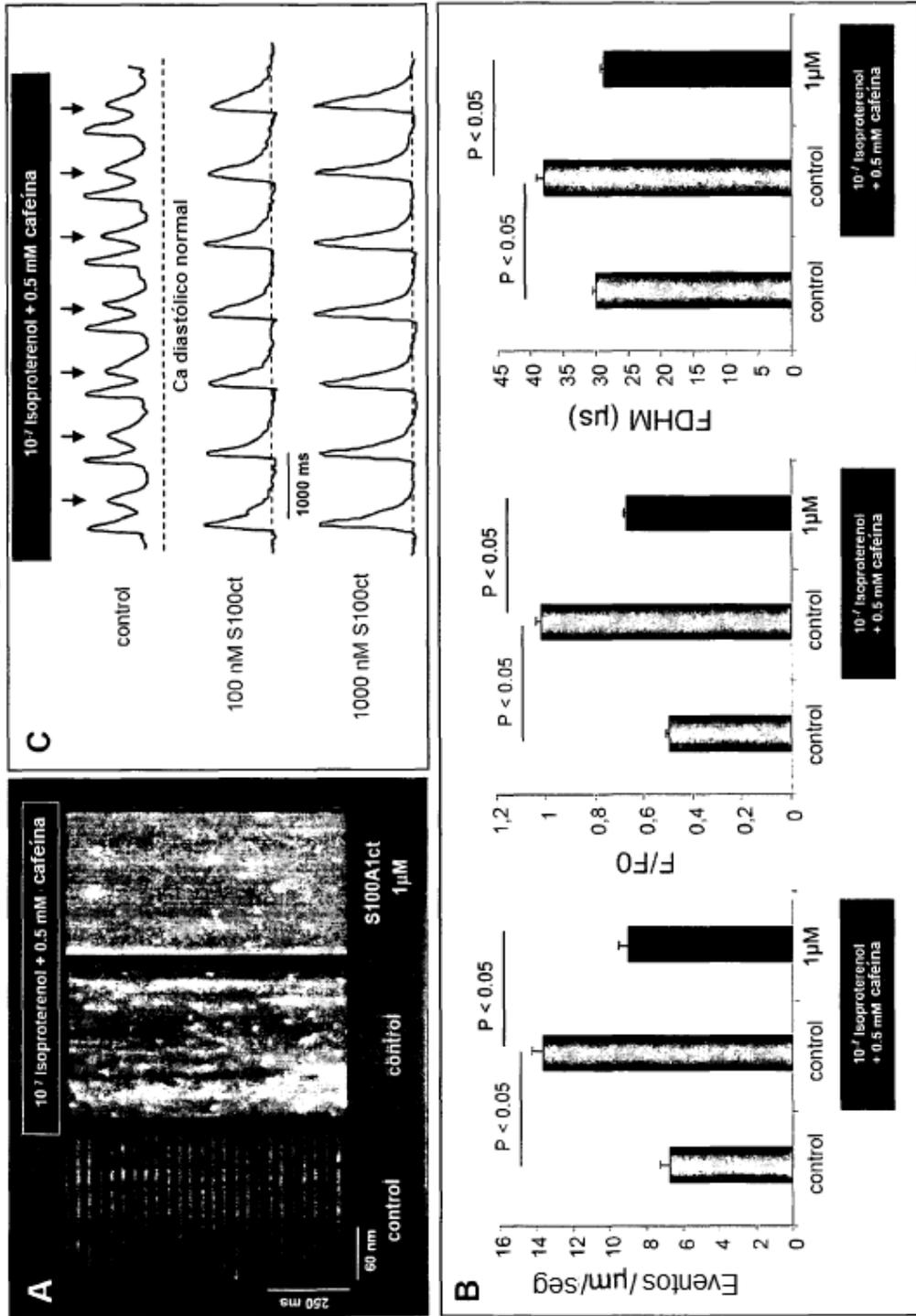


FIGURA 16

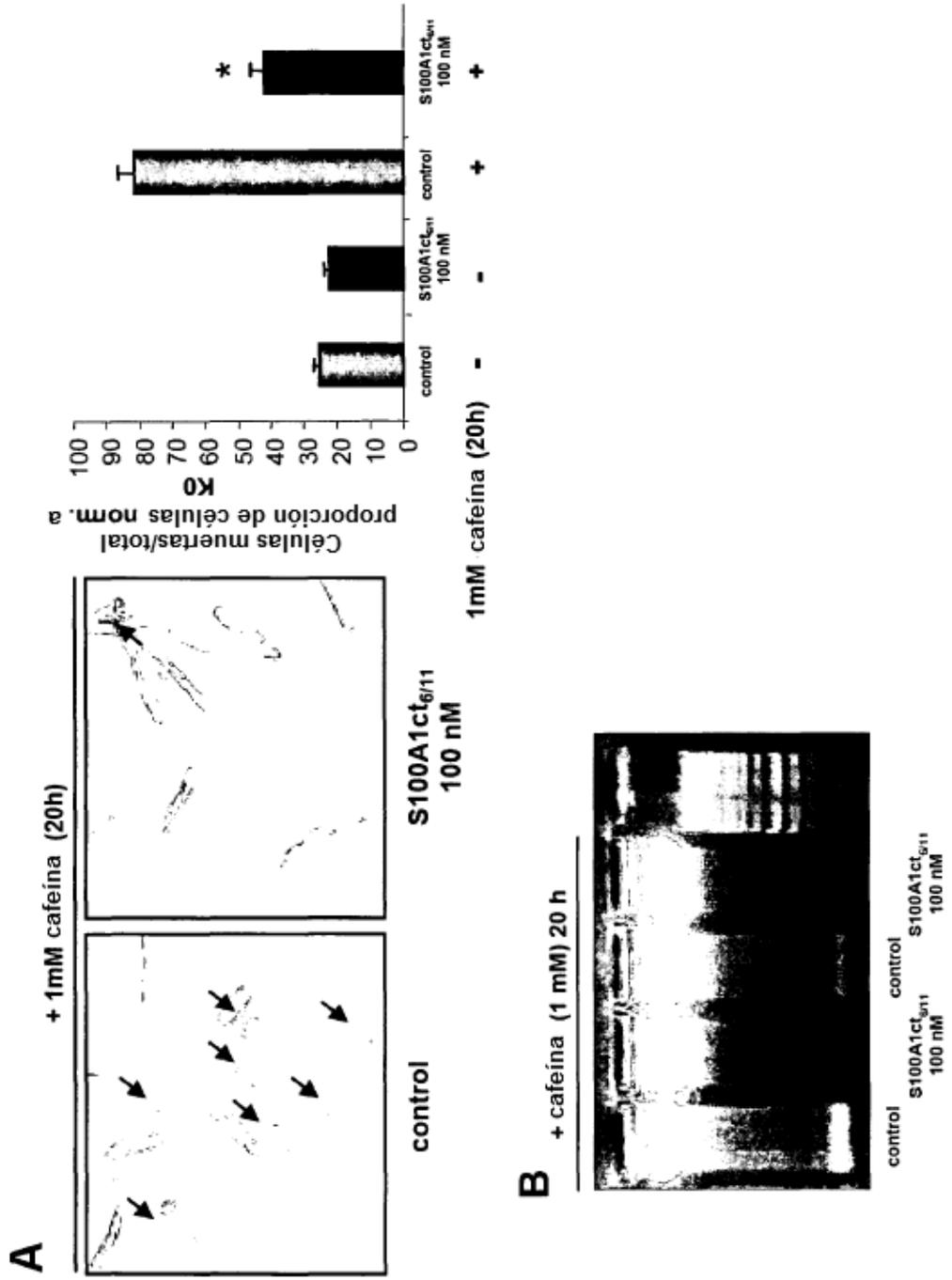


FIGURA 17

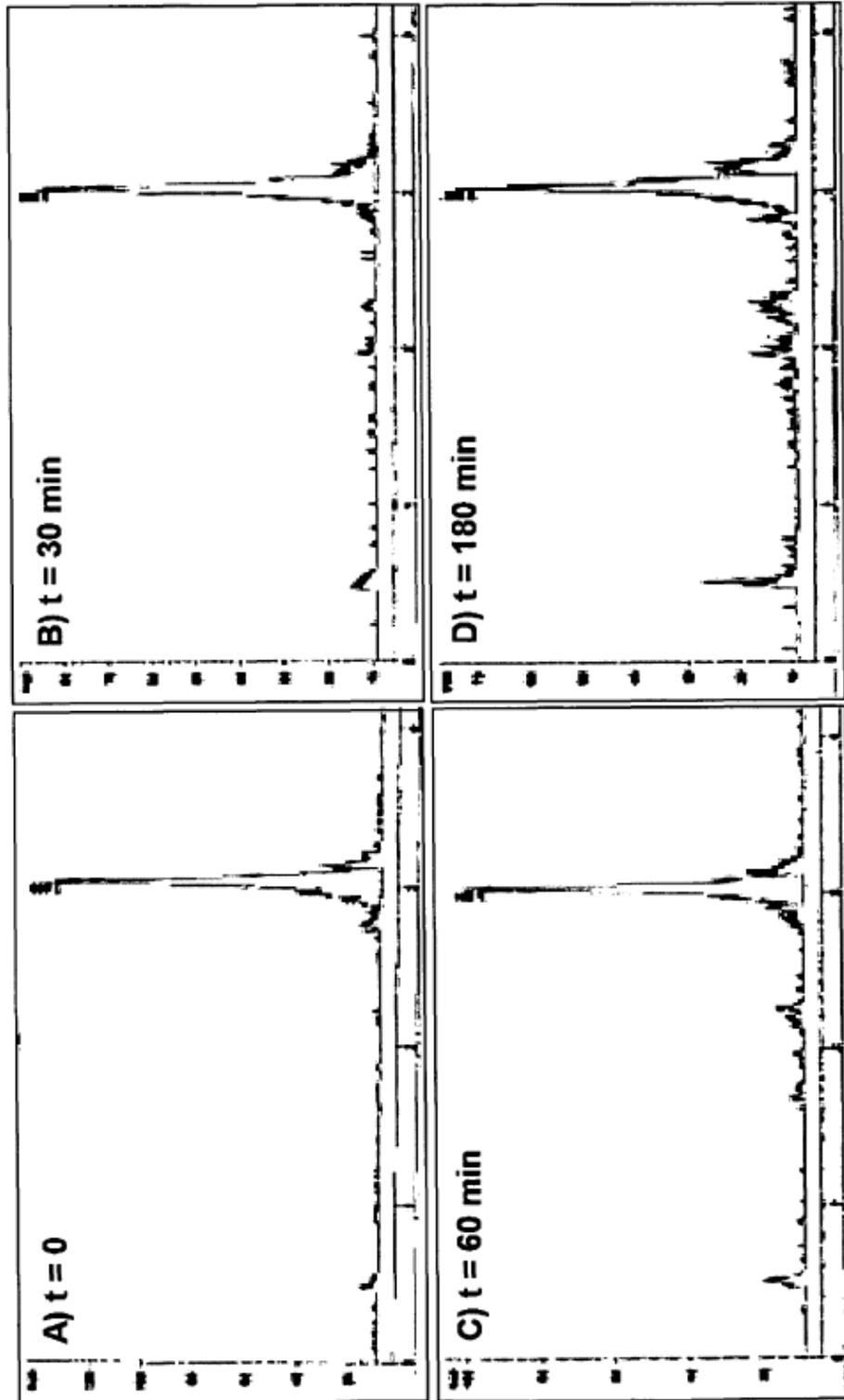


FIGURA 18

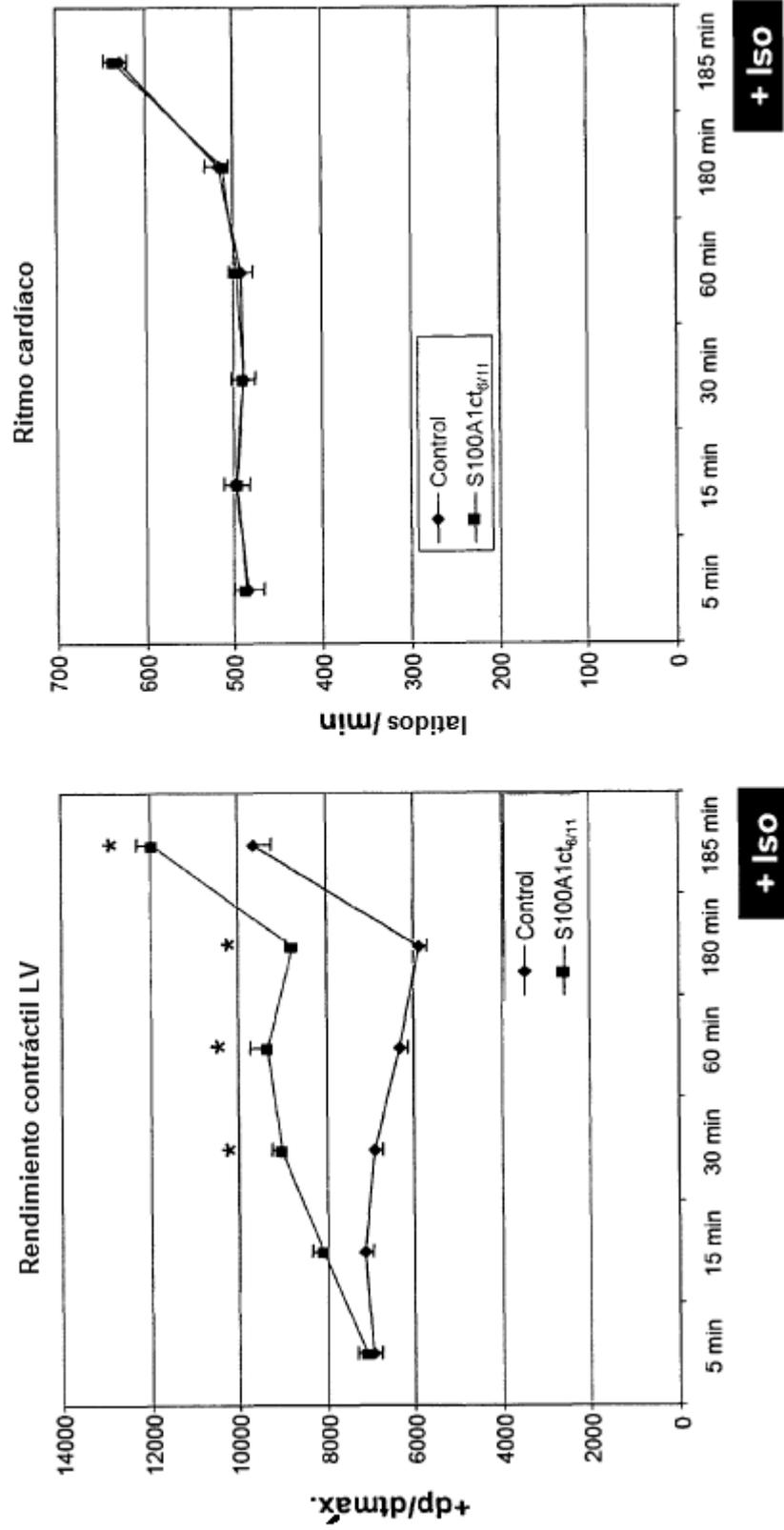


FIGURA 19

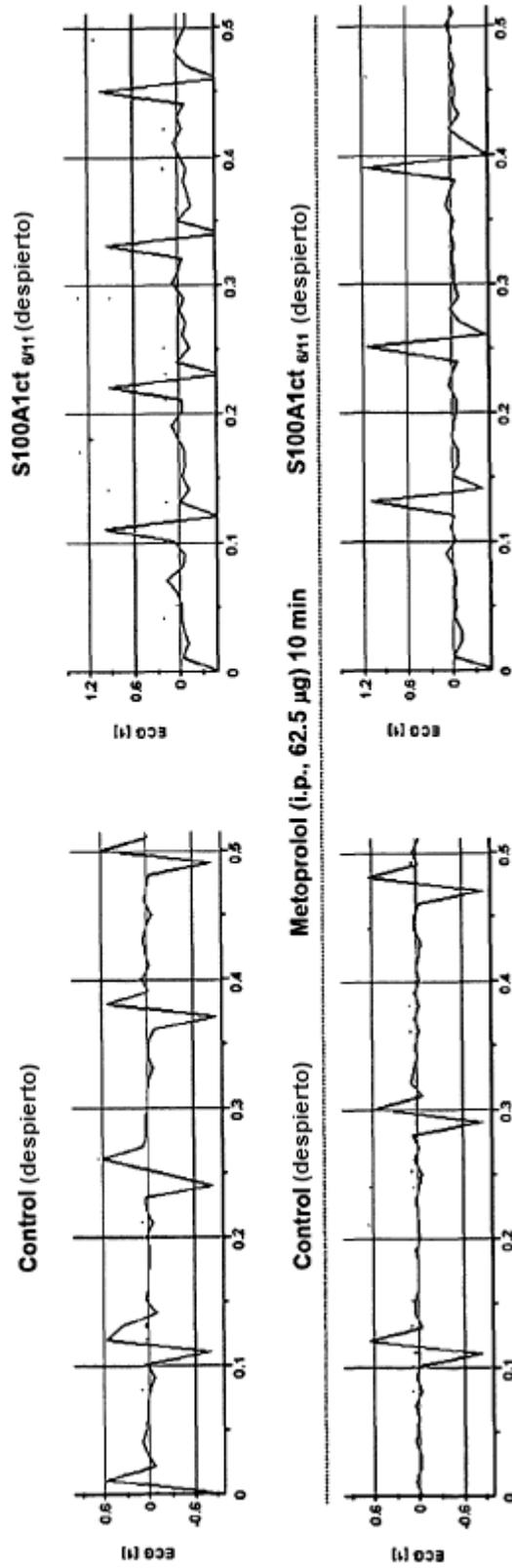


FIGURA 20

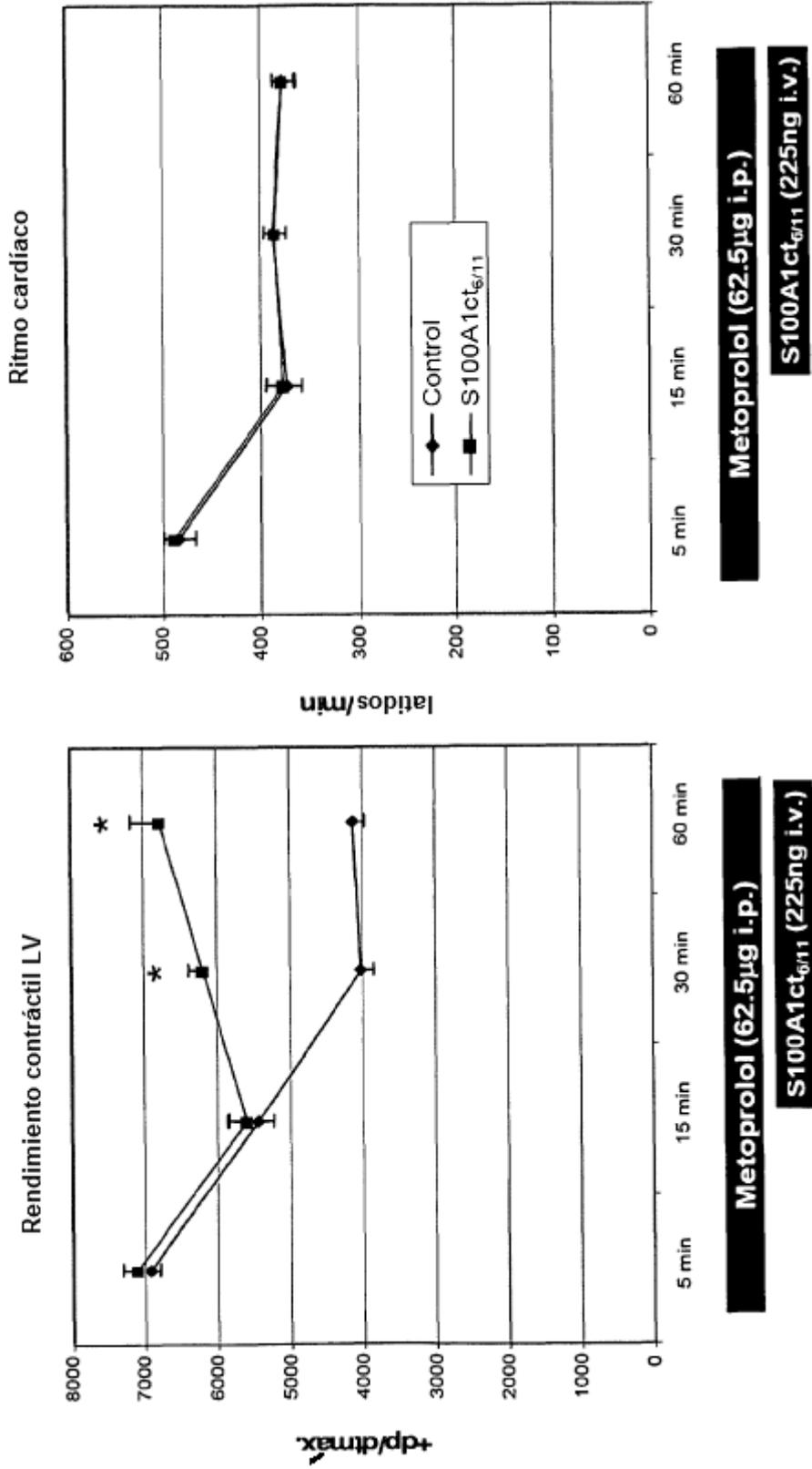


FIGURA 21

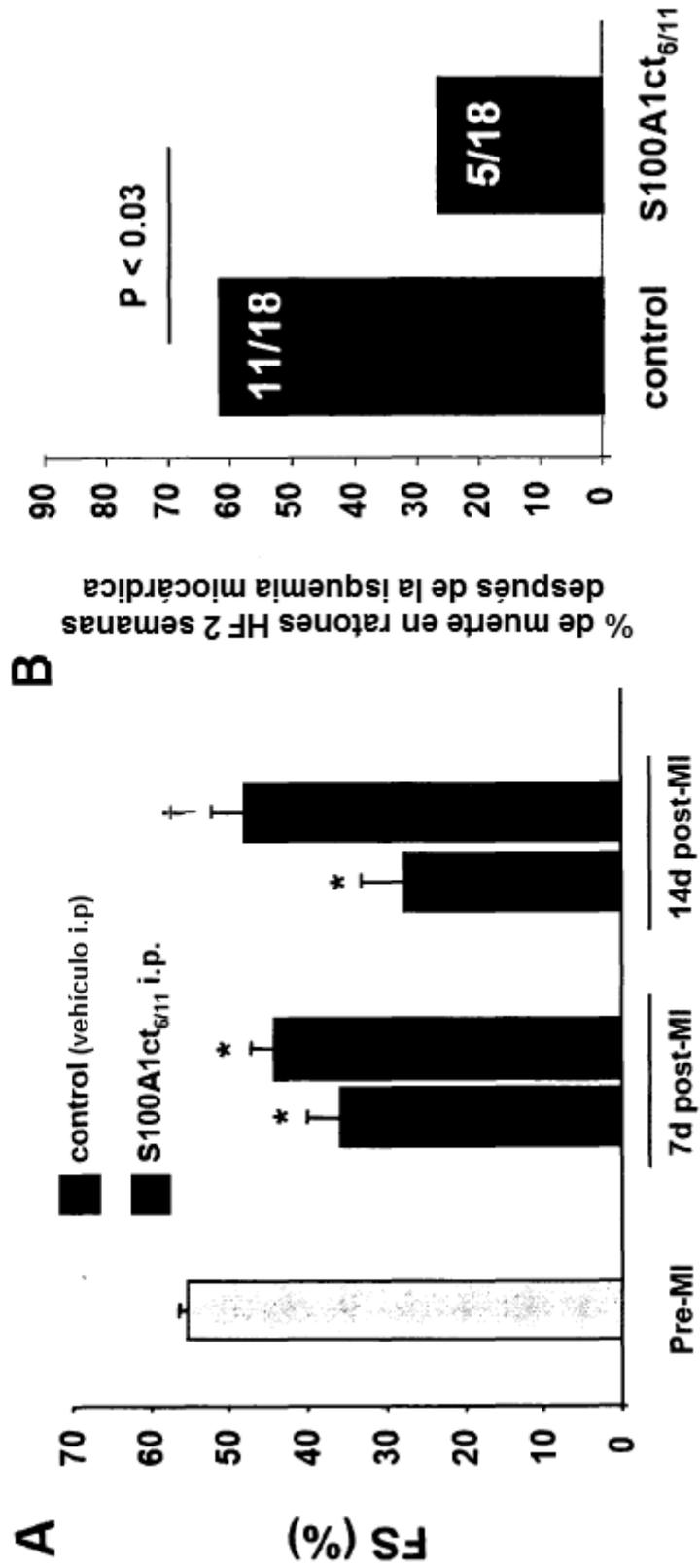


FIGURA 22

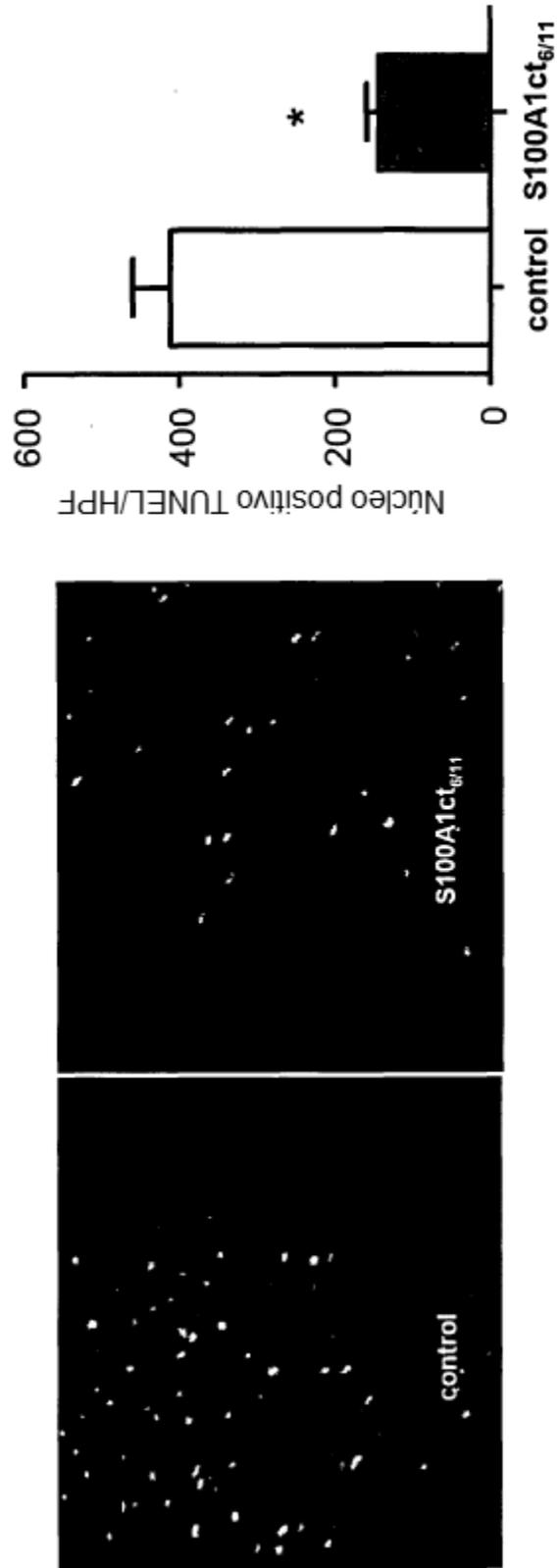


FIGURA 23

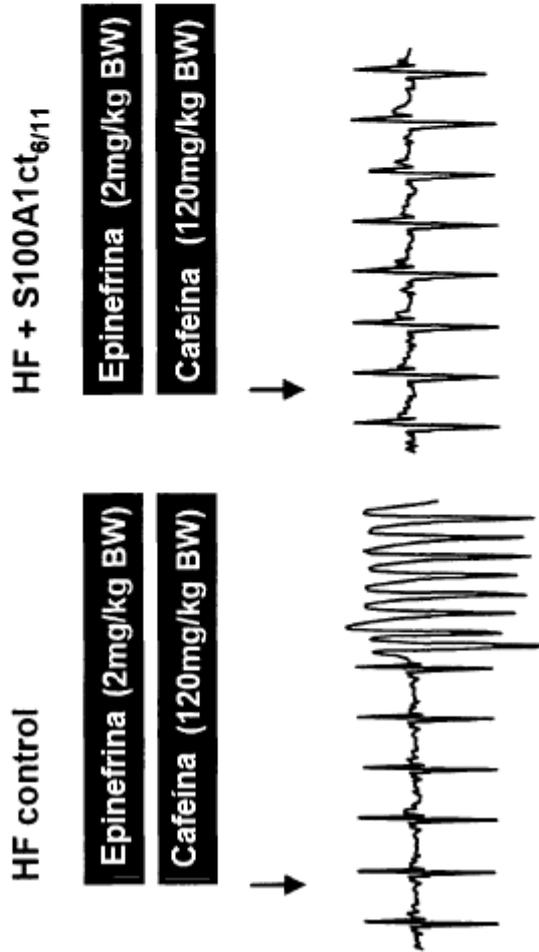
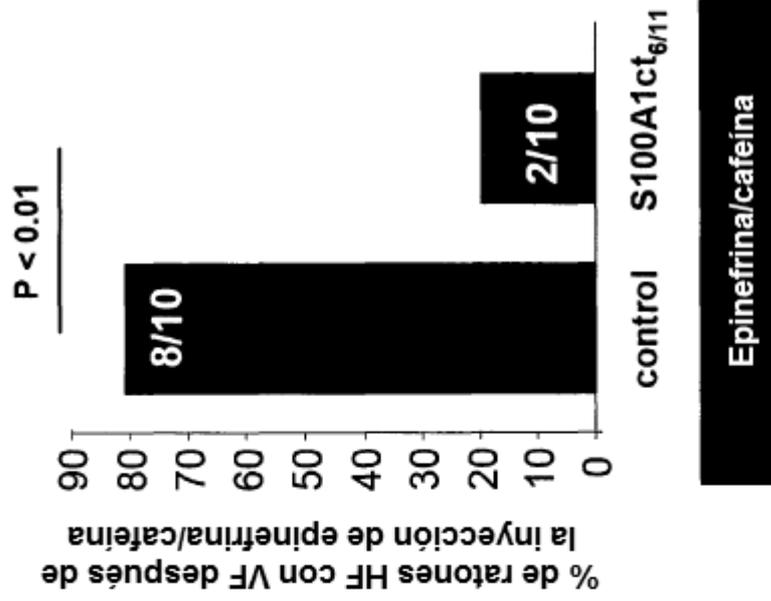


FIGURA 24

