

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 712**

51 Int. Cl.:

**C07K 14/705** (2006.01)

**C07K 14/575** (2006.01)

**C07K 16/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2012 PCT/US2012/039743**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2012 WO12162679**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2012 E 12789015 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2714717**

54 Título: **Péptidos de foenixina**

30 Prioridad:

**26.05.2011 US 201161519747 P**

**28.05.2011 US 201161519746 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.11.2017**

73 Titular/es:

**PHOENIX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
330 Beach Road  
Burlingame, CA 94010, US**

72 Inventor/es:

**LYU, RONG-MING y  
CHANG, JAW-KANG**

74 Agente/Representante:

**DURAN-CORRETJER, S.L.P**

Observaciones :

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

**ES 2 642 712 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Péptidos de foenixina

## 5 I. SECTOR TÉCNICO

Péptidos, análogos y miméticos de foenixina humanos útiles en la producción de anticuerpos antifoenixina, en el cribado y ensayo diagnóstico y en la modulación de la concentración celular de cAMP.

## 10 II. ANTECEDENTES

El propéptido humano Swiss-Prot: Q8N5G0 (denominado también "Q8N5G0"), que incluye 168 aminoácidos, tal como se muestra en la figura 1 (SEQ. ID No.: 1) se puede procesar para obtener formas de péptidos que han demostrado que modulan la homeostasis celular de la respuesta cardiovascular, la presión sanguínea, el vaciado gástrico y la respuesta del músculo liso.

15 Sin embargo, todas las formas procesadas del propéptido Q8N5G0 humano todavía no han sido plenamente identificadas o descritas, y péptidos activos sintetizados químicamente que tengan un número reducido de residuos, una mayor estabilidad o una mayor actividad que los conocidos anteriormente a la presente invención, serían útiles para: la producción de anticuerpos policlonales y monoclonales; el cribado y ensayo diagnóstico; la modulación de las vías bioquímicas; la regulación de la concentración de cAMP o  $Ca^{2+}$  en las células, la respuesta del músculo liso, el vaciado gástrico; o el tratamiento de las enfermedades tratables con péptidos que pueden modular la concentración de cAMP o  $Ca^{2+}$  en las células, la respuesta del músculo liso, el vaciado gástrico o similares. El documento U.S. 2005/0221359 A1 da a conocer el propéptido humano cospeptina y diversas formas de cospeptina maduras procesadas a partir del mismo, así como su utilización en procedimientos de modulación del vaciado gastrointestinal y la modulación de la hipertensión. Por lo tanto, todas las formas de la cospeptina (formas A-F, SEQ. ID Nos.: 6-11) llevan un residuo de glicina terminal conservado en su extremo C-terminal correspondiente a la posición 166 del propéptido de cospeptina humano. Además, se describe un anticuerpo que reconoce un péptido de cospeptina.

## 30 II. CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

Un objetivo amplio de la presente solicitud puede ser el dar a conocer nuevos péptidos nativos purificados y aislados o péptidos sintetizados químicamente, purificados y aislados (denominados también "péptidos de foenixina"), que corresponden cada uno a una porción, o que proporcionan en su totalidad o en parte un mimético, del propéptido humano Q8N5G0 compuesto por 168 aminoácidos, tal como se muestra en la figura 1 (SEQ. ID No.: 1) (o un propéptido similar de otras especies, tal como los que se muestran en la figura 71 (SEQ. ID Nos.: 61 a 66) (denominados en el presente documento individualmente y colectivamente "propéptidos de foenixina"). Los péptidos de foenixina nativos pueden ser idénticos entre especies, tal como humanos, ratón, rata, cerdo, bovino y canis. Puede ser un objetivo amplio de la presente invención el dar a conocer péptidos de foenixina sintetizados químicamente, purificados y aislados, solubles y lo suficientemente estables en soluciones acuosas, tejidos, homogeneizados de tejidos, cultivos celulares, fracciones eluidas que contienen componentes de los mismos, o similares, útiles para ensayos de cribado y procedimientos de diagnóstico relacionados con la determinación de uno o más de entre: niveles de propéptidos de foenixina, niveles de péptidos de foenixina nativos resultantes del procesamiento de un propéptido de foenixina humano, bovino, de rata, ratón, cerdo o perro, niveles de péptidos de foenixina químicamente sintetizados, o similares, in vitro, tal como se indica en la reivindicación 2.

Otro objetivo amplio de la presente invención puede ser el dar a conocer péptidos de foenixina sintetizados químicamente, aislados y purificados, que se pueden utilizar para la producción de anticuerpos policlonales y monoclonales que se unen a uno o más de entre: propéptido de foenixina humano, bovino, de rata, ratón, cerdo, perro u otro propéptido de foenixina, formas procesadas del propéptido de foenixina humano, fragmentos nativos del propéptido de foenixina o péptidos de foenixina sintetizados químicamente, purificados y aislados, tal como se indica en la reivindicación 3.

55 Otro objetivo amplio de la presente solicitud puede ser el dar a conocer péptidos de foenixina purificados y aislados que tienen una función similar, una actividad o una especificidad, o ambas, similar o nueva e inesperadamente mayor, con respecto a los substratos unidos, en comparación con péptidos anteriores conocidos, y proporcionar esta función, actividad o especificidad en una forma, respecto a ciertas realizaciones, que puede omitir uno o más residuos de aminoácidos de los péptidos conocidos y que confiere una gran variedad de ventajas, respecto a facilidad de producción, mayor potencia, coste reducido, solubilidad, estabilidad o similares.

Otro objetivo amplio de la presente invención puede ser el proporcionar kits que comprenden uno o más péptidos de foenixina purificados y aislados y anticuerpos generados contra uno o más péptidos de foenixina, tal como se indica en la reivindicación 6, útiles en uno o más de entre: radioinmunoensayo ("RIA"), ensayo por inmunoabsorción ligado a enzima ("ELISA"), o inmunoensayo enzimático ("EIA"), o similares, de homogeneizados de tejido o células o fracciones eluidas resultantes de protocolos de purificación y aislamiento utilizando filtración por gel, cromatografía

de intercambio iónico, cromatografía de fase inversa o similares, y para el análisis inmunohistoquímico de tejidos, o como patrones para cromatografía o espectroscopía de masas, o útiles en procedimientos de cribado e investigación para la determinación de análogos, agonistas, antagonistas, miméticos parciales específicos y agentes que modulan su producción, metabolismo y eliminación.

5 Otro objetivo amplio de la presente invención puede ser la utilización de uno o más péptidos de foenixina purificados y aislados para regular la transducción de señales en células mediante la modulación o el aumento de la producción de cAMP o  $Ca^{2+}$  in vitro, tal como se indica en la reivindicación 1.

10 III. DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra la secuencia de los residuos 1-168 del prepropéptido de cosseptina humano (Q8N5G0) (SEQ. ID No.: 1).

15 La figura 2 muestra la secuencia de la foenixina (1-20) (SEQ. ID No.: 2), que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, que corresponde a la secuencia de los residuos 146-165 del prepropéptido de cosseptina humano.

La figura 3 muestra la secuencia de la foenixina (7-21) (SEQ. ID No.: 3), que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, que corresponde a la secuencia de los residuos 152-166 del prepropéptido de cosseptina humano.

20 La figura 4 muestra la secuencia de la foenixina (7-20) (SEQ. ID No.: 4), que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, que corresponde a la secuencia de los residuos 152-165 del prepropéptido de cosseptina humano.

La figura 5 muestra la secuencia de la foenixina (9-21) (SEQ. ID No.: 5), que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, que corresponde a la secuencia de los residuos 154-166 del prepropéptido de cosseptina humano.

25 La figura 6 muestra la secuencia de la foenixina (8-20) (SEQ. ID No.: 6) que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, que corresponde a la secuencia de los residuos 153-165 del prepropéptido de cosseptina humano.

30 La figura 7 muestra la secuencia de la foenixina (1-20) amida (SEQ. ID No.: 7) que corresponde a la secuencia de los residuos 146-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una amida en su extremo C-terminal.

La figura 8 muestra la secuencia de la foenixina (8-20) amida (SEQ. ID No.: 8) que corresponde a la secuencia de los residuos 153-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una amida en su extremo C-terminal.

35 La figura 9 muestra la secuencia de la foenixina (7-20) amida (SEQ. ID No.: 9) que corresponde a la secuencia de los residuos 152-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una amida en su extremo C-terminal.

40 La figura 10 muestra la secuencia de la pGlu-foenixina (6-20) amida (SEQ. ID No.: 10) que corresponde a la secuencia de los residuos 151-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene un ácido piroglutámico en su extremo N-terminal y que tiene una amida en su extremo C-terminal.

La figura 11 muestra la secuencia de la foenixina (9-20) amida (SEQ. ID No.: 11) que corresponde a la secuencia de los residuos 154-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una amida en su extremo C-terminal.

45 La figura 12 muestra la secuencia de la pGlu-foenixina (9-20) amida (SEQ. ID No.: 12) que corresponde a la secuencia de los residuos 155-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene un ácido piroglutámico en su extremo N-terminal y que tiene una amida en su extremo C-terminal.

50 La figura 13 muestra la secuencia de la foenixina (1-20) metilamida (SEQ. ID No.: 13) que corresponde a la secuencia de los residuos 146-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una metilamida en su extremo C-terminal.

55 La figura 14 muestra la secuencia de la foenixina (8-20) metilamida (SEQ. ID No.: 14) que corresponde a la secuencia de los residuos 153-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una metilamida en su extremo C-terminal.

60 La figura 15 muestra la secuencia de la foenixina (7-20) metilamida (SEQ. ID No.: 15) que corresponde a la secuencia de los residuos 152-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una metilamida en su extremo C-terminal.

La figura 16 muestra la secuencia de la p-Glu-foenixina (6-20) metilamida (SEQ. ID No.: 16) que corresponde a la secuencia de los residuos 151-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene un ácido piroglutámico en su extremo N-terminal y una metilamida en su extremo C-terminal.

65

## ES 2 642 712 T3

- La figura 17 muestra la secuencia de la foenixina (9-20) metilamida (SEQ. ID No.: 17) que corresponde a la secuencia de los residuos 154-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una metilamida en su extremo C-terminal.
- 5 La figura 18 muestra la secuencia de la pGlu-foenixina (9-20) metilamida (SEQ. ID No.: 18) que corresponde a la secuencia de los residuos 155-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene un ácido piroglutámico en su extremo N-terminal y que tiene una metilamida en su extremo C-terminal.
- 10 La figura 19 muestra la secuencia de la foenixina (1-20) etilamida (SEQ. ID No.: 19) que corresponde a la secuencia de los residuos 146-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una etilamida en su extremo C-terminal.
- 15 La figura 20 muestra la secuencia de la foenixina (8-20) etilamida (SEQ. ID No.: 20) que corresponde a la secuencia de los residuos 153-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una etilamida en su extremo C-terminal.
- 20 La figura 21 muestra la secuencia de la foenixina (7-20) etilamida (SEQ. ID No.: 21) que corresponde a la secuencia de los residuos 152-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una etilamida en su extremo C-terminal.
- 25 La figura 22 muestra la secuencia de la pGlu-foenixina (6-20) etilamida (SEQ. ID No.: 22) que corresponde a la secuencia de los residuos 151-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene un ácido piroglutámico en su extremo N-terminal y que tiene una etilamida en su extremo C-terminal.
- 30 La figura 23 muestra la secuencia de la foenixina (9-20) etilamida (SEQ. ID No.: 23) que corresponde a la secuencia de los residuos 154-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una etilamida en su extremo C-terminal.
- 35 La figura 24 muestra la secuencia de la pGlu-foenixina (9-20) etilamida (SEQ. ID No.: 24) que corresponde a la secuencia de los residuos 155-165 del prepropéptido de cosseptina y que tiene un ácido piroglutámico en su extremo N-terminal y que tiene una etilamida en su extremo C-terminal.
- 40 La figura 25 muestra la secuencia de la foenixina (7-20, dValina (8)) amida (SEQ. ID No.: 25) que corresponde a la secuencia de los residuos 152-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una valina en forma d en el residuo 153 y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- 45 La figura 26 muestra la secuencia de la foenixina (7-20, dProlina (10)) amida (SEQ. ID No.: 26) que corresponde a la secuencia de los residuos 152-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una prolina en forma d en el residuo 155 y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- 50 La figura 27 muestra la secuencia de la foenixina (7-20, dProlina (11)) amida (SEQ. ID No.: 27) que corresponde a la secuencia de los residuos 152-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una prolina en forma d en el residuo 156 y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- 55 La figura 28 muestra la secuencia de la foenixina (7-20, dAlanina (12)) amida (SEQ. ID No.: 28) que corresponde a la secuencia de los residuos 152-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una alanina en forma d en sustitución de la glicina en el residuo 157 y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- 60 La figura 29 muestra la secuencia de la foenixina (7-20, dLeucina (13)) amida (SEQ. ID No.: 29) que corresponde a la secuencia de los residuos 152-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una leucina en forma d en el residuo 158 y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- La figura 30 se muestra la secuencia de la foenixina (7-20, dValina (15)) amida (SEQ. ID No.: 30) que corresponde a la secuencia de los residuos 152-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una valina en forma d en el residuo 160 y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- La figura 31 muestra la secuencia de la foenixina (7-20, dTriptófano (16)) amida (SEQ. ID No.: 31) que corresponde a la secuencia de los residuos 152-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene un triptófano en forma d en el residuo 161 y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- La figura 32 muestra la secuencia de la foenixina (7-20, dProlina (19)) amida (SEQ. ID No.: 32) que corresponde a la secuencia de los residuos 152-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una prolina en forma d en el residuo 164 y que tiene una amida en su extremo C-terminal.

- La figura 33 muestra la secuencia de la foenixina (7-20, dFenilalanina (20)) amida (SEQ. ID No.: 33) que corresponde a la secuencia de los residuos 152-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una fenilalanina en forma d en el residuo 165 y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- 5 La figura 34 muestra la secuencia de la foenixina (7-20, Tic(20)) amida (SEQ. ID No.: 34) que corresponde a la secuencia de los residuos 152-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene un ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-3-carboxílico en el residuo 165 en sustitución de la forma l de fenilalanina y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- 10 La figura 35 muestra la secuencia de la foenixina (1-20, dAlanina (1)) amida (SEQ. ID No.: 35) que corresponde a la secuencia de los residuos del prepropéptido de cosseptina humano 146-165 y que tiene una alanina en forma d en el residuo 146 y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- 15 La figura 36 muestra la secuencia de la foenixina (1-20, dAlanina (2)) amida (SEQ. ID No.: 36) que corresponde a la secuencia de residuos 146-165 del prepropéptido de cosseptina y que tiene una alanina en forma d en el residuo 147 en sustitución de la glicina en forma l y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- 20 La figura 37 muestra la secuencia de la foenixina (1-20, dValina (4)) amida (SEQ. ID No.: 37) que corresponde a la secuencia de los residuos 146-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una valina en forma d en el residuo 149 y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- 25 La figura 38 muestra la secuencia de la foenixina (1-20, dValina (8)) amida (SEQ. ID No.: 38) que corresponde a la secuencia de los residuos 146-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una valina en forma d en el residuo 153 y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- 30 La figura 39 muestra la secuencia de la foenixina (1-20, dSerina (17)) amida (SEQ. ID No.: 39) que corresponde a la secuencia de los residuos 146-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una serina en forma d en el residuo 162 y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- 35 La figura 40 muestra la secuencia de la foenixina (1-20, dProlina (19)) amida (SEQ. ID No.: 40) que corresponde a la secuencia de los residuos 146-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una prolina en forma d en el residuo 164 y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- La figura 41 muestra la secuencia de la foenixina (1-20, dFenilalanina (20)) amida (SEQ. ID No.: 41) que corresponde a la secuencia de los residuos 146-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene una fenilalanina en forma d en el residuo 165 y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- 40 La figura 42 muestra la secuencia de la foenixina (1-20) acetilamida (SEQ. ID No.: 42) que corresponde a la secuencia de los residuos 146-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene un acetilo en su extremo N-terminal y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- 45 La figura 43 muestra la secuencia de la foenixina (8-20) acetilamida (SEQ. ID No.: 43) que corresponde a la secuencia de los residuos 153-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene un acetilo en su extremo N-terminal y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- 50 La figura 44 muestra la secuencia de la foenixina (7-20) acetilamida (SEQ. ID No.: 44) que corresponde a la secuencia de los residuos 152-165 del prepropéptido de cosseptina y que tiene un acetilo en su extremo N-terminal y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- 55 La figura 45 muestra la secuencia de la foenixina (1-20) formilamida (SEQ. ID No.: 45) que corresponde a la secuencia de los residuos del prepropéptido de cosseptina humano 146-165 y que tiene un formilo en su extremo N-terminal y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- 60 La figura 46 muestra la secuencia de la foenixina (6-20) formilamida (SEQ. ID No.: 46) que corresponde a la secuencia de los residuos del prepropéptido de cosseptina humano 151-165 y que tiene un formilo en su extremo N-terminal y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- La figura 47 muestra la secuencia de la foenixina (7-20) formilamida (SEQ. ID No.: 47) que corresponde a la secuencia de los residuos 152-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene un formilo en su extremo N-terminal y que tiene una amida en su extremo C-terminal.
- 65 La figura 48 muestra la secuencia de la foenixina (1-19) naftaleno (SEQ. ID No.: 48) que corresponde a la secuencia de los residuos 146-164 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene un naftaleno en su extremo C-terminal.
- La figura 49 muestra la secuencia de la foenixina (7-19) naftaleno (SEQ. ID No.: 49) que corresponde a la secuencia de los residuos 152-164 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene un naftaleno en su extremo C-terminal.

- La figura 50 muestra la secuencia de la foenixina (8-19) naftaleno (SEQ. ID No.: 50) que corresponde a la secuencia de los residuos 153-164 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene un naftaleno en su extremo C-terminal.
- 5 La figura 51 muestra la secuencia de la pGlu-foenixina (6-19) naftaleno (SEQ. ID No.: 51) que tiene una secuencia localizada en la secuencia primaria de los residuos 151-164 del prepropéptido de cosseptina humano, y que tiene un ácido piroglutámico en su extremo N-terminal y que tiene un naftaleno en su extremo C-terminal.
- 10 La figura 52 muestra la secuencia de la foenixina (9-19) naftaleno (SEQ. ID No.: 52) que corresponde a la secuencia de los residuos 154-164 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene un naftaleno en su extremo C-terminal.
- La figura 53 muestra la secuencia de la pGlu-foenixina (9-19) naftaleno (SEQ. ID No.: 53) que corresponde a la secuencia de los residuos 155-164 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene un ácido piroglutámico en su extremo N-terminal y que tiene un naftaleno en su extremo C-terminal.
- 15 La figura 54 muestra la secuencia de la foenixina (1-20, triptófano (20)) (SEQ. ID No.: 54), que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, que corresponde a la secuencia de los residuos 146-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene la fenilalanina del residuo 165 sustituida por triptófano.
- 20 La figura 55 muestra la secuencia de la foenixina (7-20, triptófano (20)) (SEQ. ID No.: 55), que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, que corresponde a la secuencia de los residuos 152-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene la fenilalanina del residuo 165 sustituida por triptófano.
- La figura 56 muestra la secuencia de la foenixina (8-20, triptófano (20)) (SEQ. ID No.: 56), que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, que corresponde a la secuencia de los residuos 153-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene la fenilalanina del residuo 165 sustituida por triptófano.
- 25 La figura 57 muestra la secuencia de la pGlu-foenixina (5-20, triptófano (20)) (SEQ. ID No.: 57), que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, que corresponde a la secuencia de los residuos 151-165 del prepropéptido de cosseptina humano, con un ácido piroglutámico en el extremo N-terminal y que tiene la fenilalanina del residuo 165 sustituida por triptófano.
- 30 La figura 58 muestra la secuencia de la foenixina (9-20, triptófano (20)) (SEQ. ID No.: 58), que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, que corresponde a la secuencia de los residuos 154-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene la fenilalanina del residuo 165 sustituida por triptófano.
- 35 La figura 59 muestra la secuencia de la pGlu-foenixina (9-20, triptófano (20)) (SEQ. ID No.: 59) que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, que corresponde a la secuencia de los residuos 155-165 del prepropéptido de cosseptina humano, con un ácido piroglutámico en el extremo N-terminal y que tiene la fenilalanina del residuo 165 sustituida por triptófano.
- 40 La figura 60 muestra la secuencia de la foenixina (7-20, dTriptófano (11) triptófano (20)) (SEQ. ID No.: 60), que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, que corresponde a la secuencia de los residuos 152-165 del prepropéptido de cosseptina humano y que tiene la isoforma D del triptófano en el residuo 161 y que tiene la fenilalanina del residuo 165 sustituida por triptófano.
- 45 La figura 61 es un primer gráfico de separación de RP-HPLC que muestra la elución de péptidos inmunorreactivos (picos por encima de la línea de base) resultantes de la aplicación de RP-HPLC de las fracciones inmunorreactivas que se obtienen a partir de la purificación mediante fraccionamiento por tamaño de homogeneizados de tejido de rata.
- 50 La figura 62 es un perfil de espectro de masas resultante de la espectroscopía de masas de la fracción que incluye el pico que se eluye a aproximadamente 26,5 minutos en la primera separación por RP-HPLC de la figura 61.
- 55 La figura 63 es un perfil de espectro de masas resultante de la espectrometría de masas en el modo de alta tensión de la fracción que se eluye a aproximadamente 27 minutos en la primera separación por RP-HPLC de la figura 61.
- La figura 64 es un segundo gráfico de separación de RP-HPLC que muestra la elución de los péptidos (picos por encima de la línea de base) resultantes de la aplicación de RP-HPLC para las fracciones inmunorreactivas obtenidas mediante la primera separación por RP-HPLC descrita anteriormente de la figura 61.
- 60 La figura 65 es un perfil de espectro de masas resultante de la espectroscopía de masas de la fracción que incluye el pico que se eluye a aproximadamente 26,5 minutos en la segunda separación por RP-HPLC de la figura 64.

Las figuras 66A a 66D son imágenes de las secciones de tejido del bulbo de rata en portaobjetos de vidrio fijadas e inmunoteñidas utilizando los anticuerpos antifoenixina generados frente a AGIVQEDVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 7), tal como se muestra en la figura 7.

5 Las figuras 67A a 67D son imágenes de secciones de tejido prosencefálico de rata en portaobjetos de vidrio fijadas e inmunoteñidas utilizando los anticuerpos antifoenixina generados frente a AGIVQEDVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 7), tal como se muestra en la figura 7.

10 Las figuras de 68A a 68F son imágenes de las secciones de tejido de la médula espinal de rata en portaobjetos de vidrio fijadas e inmunoteñidas con los anticuerpos antifoenixina generados frente a AGIVQEDVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 7), tal como se muestra en la figura 7.

15 La figura 69 es un gráfico de barras que muestra la distribución del tejido y la concentración de péptidos nativos de foenixina correspondiente a AGIVQEDVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 7) y DVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 9), tal como se muestra en la figura 7 y la figura 9.

20 La figura 70 es un gráfico de barras que compara gráficamente la producción de cAMP en las células hipofisarias de rata estimuladas con AGIVQEDVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 7), tal como se muestra en la figura 7, con DVQPPGLKVVSDPFG (SEQ. ID No.: 3), que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, tal como se muestra en la figura 3, con DVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 9), tal como se muestra en la figura 9 y un control de tampón fosfato salino ("PBS").

25 La figura 71 muestra el alineamiento de la región de foenixina (1-20), foenixina (7-20) y foenixina (7-21) en diferentes especies de animales. A partir del alineamiento de la secuencia, la secuencia de foenixina (1-20) en los prepro péptidos es idéntica entre las especies de humano, bovinos, rata y ratón. El péptido de foenixina (1-20) en las especies de canis y cerdo tiene una diferencia de un residuo, que es una sustitución de valina o isoleucina por el residuo de isoleucina o valina.

#### 30 IV. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERENTES:

Tal como puede comprenderse fácilmente a partir de la presente descripción, los conceptos básicos de la presente invención se pueden realizar de una variedad de maneras. Estos comprenden de procedimientos de producción y utilización de polipéptidos purificados y aislados, y péptidos miméticos que son ligandos para receptores acoplados a proteínas, en la regulación de la función celular en tejidos gastrointestinales cardiovasculares del eje hipotálamo-hipofisario, y del sistema nervioso central.

35 Ahora, en referencia principalmente a la figura 1, el propéptido de foenixina humano (Q8N5G0) de 168 aminoácidos (SEQ. ID No.: 1) puede ser procesado a diversas formas de péptidos entre las que se incluyen: AGIVQEDVQPPGLKVVSDPF (SEQ. ID No.: 2), de 20 residuos de aminoácido de longitud, tal como se muestra en la figura 2, que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones; DVQPPGLKVVSDPFG (SEQ. ID No.: 3), de 15 residuos de aminoácido de longitud, tal como se muestra en la figura 3, que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones; DVQPPGLKVVSDPF (SEQ. ID No.: 4), de 14 residuos de aminoácido de longitud, tal como se muestra en la figura 4, que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, QPPGLKVVSDPFG (SEQ. ID No.: 5), de 13 residuos de aminoácido de longitud, tal como se muestra en la figura 5, que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones y VQPPGLKVVSDPF (SEQ. ID No.: 6), de 13 residuos de aminoácido de longitud, tal como se muestra en la figura 6, que tampoco queda dentro del alcance de las reivindicaciones.

45 Los péptidos de foenixina nativos, tal como se ha descrito anteriormente, pueden estar en forma de ácido libre en el extremo carboxilo terminal o se pueden amidar en forma de AGIVQEDVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 7), tal como se muestra en la figura 7, VQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 8), tal como se muestra en la figura 8, o como DVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 9), tal como se muestra en la figura 9.

50 Ciertos residuos de los péptidos de foenixina (ya sean ácido libre o amida) pueden ser aminoácidos de isoforma L o aminoácidos de isoforma D. Por ejemplo, DVQPPGLKVVSDPFG-NH2 (SEQ. ID No.: 9), tal como se muestra en la figura 9, y DVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 31), tal como se muestra en la figura 31.

55 Las transcripciones de foenixina pueden expresarse en los tejidos humanos del tracto gastrointestinal, hipotálamo, bulbo, prosencefalo, corazón, hipófisis, riñón, páncreas, hígado, bazo, timo y otros tejidos.

#### 60 PREDICCIÓN DE SECUENCIAS DE FOENIXINA

65 Se diseñó una biblioteca de péptidos a partir de sitios de escisión monobásica o dibásica potenciales en, aproximadamente, 100 secuencias de foenixina de prohormona conocidas. Los candidatos para la síntesis de péptidos se seleccionaron en base a la expectativa de que la proteína de foenixina prohormona se pudiera transformar *in vivo* en un residuo monobásico, tal como Arg o Lys, en un par de residuos dibásicos, tal como Arg-Arg, un sitio de escisión multibásico o el triplete Gly-Arg-Arg, que tras la escisión proteolítica puede generar las

formas procesadas in vivo de foenixina humana u otras formas convenientes para la producción de anticuerpos para la captura de las formas procesadas de foenixina humana. El modelado dio lugar a la secuencia primaria de candidatos, de entre los que se seleccionaron los siguientes para la síntesis química: AGIVQEDVQPPGLKVVSDPF (SEQ. ID No.: 2), que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, DVQPPGLKVVSDPFG (SEQ. ID No.: 3), que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, y DVQPPGLKVVSDPF (SEQ. ID No.: 4), que tampoco queda dentro del alcance de las reivindicaciones.

#### PRODUCCIÓN DE PÉPTIDOS DE FOENIXINA

Ahora, en referencia principalmente a las figuras 2-60, una vez se determinaron las secuencias primarias de SEQ. ID No.: 2, SEQ. ID No.: 3 y SEQ. ID No. 4 (que no quedan dentro del alcance de las reivindicaciones, respectivamente) mediante el modelado, los péptidos correspondientes de extremo C-terminal ácido libre (SEQ. ID. Nos.: 2 a 6, que no quedan dentro del alcance de las reivindicaciones), extremo C-terminal amida (SEQ. ID Nos.: 7 a 12), C-terminal metilamida (SEQ. ID Nos.: 13 a 18), C-terminal etilamida (SEQ. ID Nos.: 19 a 24), péptidos con aminoácidos en forma D (SEQ. ID. Nos.: 24 a 41), extremo N-terminal acetilo (SEQ. ID Nos.: 42 a 44), extremo N-terminal formilo (SEQ. ID Nos.: 45-47), extremo C-terminal naftaleno (SEQ. ID Nos.: 48-50 y 52), y fenilalanina sustituida por triptófano (SEQ. ID. Nos.: 54 a 60, que no quedan dentro del alcance de las reivindicaciones) se sintetizaron químicamente utilizando aminoácidos fluoreniloximetilcarbonilo (FMOC) o aminoácidos tertbutiloximetilcarbonilo (BOC) con un sintetizador de péptidos automatizado, tal como un sintetizador de péptidos Ranin Instruments Symphony-Multiplex, según el protocolo del fabricante, o manualmente, tal como se entiende por las técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica. Véase también "Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach", E. Atherton y R.C. Sheppard, IRL Press, Oxford, Inglaterra.

Ciertos péptidos de foenixina modificados para proporcionar uno o más de entre: extremo N-terminal acetilo, extremo N-terminal formilo, extremo N-terminal ácido piroglutámico, extremo C-terminal amida, extremo C-terminal metilamida, extremo C-terminal etilamida, extremo C-terminal naftaleno, extremo C-terminal triptófano (que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones), la sustitución de una o más isoformas D de los residuos de aminoácidos por la isoforma L del mismo aminoácido, pueden tener una o más de las ventajas de ser más estable, más soluble, o tener una mayor potencia en comparación con el péptido nativo original correspondiente. Véase, por ejemplo, Wei E.T y otros, Peptides. 1998; 19 (7): 1183-90.

La mezcla de polipéptidos resultante de la síntesis química se puede purificar y aislar unos polipéptidos de los otros mediante cromatografía líquida de alta presión ("HPLC") de fase inversa ("RP") utilizando columnas rellenas de sílice con un poro de entre 80 angstrom ("Å") y 300 Å con cualquiera de los ligandos C-4, C-8 o C-18 enlazados. Las columnas se equilibraron con el 0,1% de ácido trifluoroacético en agua a un caudal que depende del tamaño de la columna, tal como puede ser entendido por los expertos habituales en la técnica. Las mezclas de péptidos sintéticos se aplicaron a las columnas de HPLC de fase inversa y se eluyeron con el 0,1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo utilizando un gradiente, aproximadamente, del 0% a, aproximadamente, el 60% durante un periodo de, aproximadamente, 1 hora. Se recolectaron fracciones a intervalos de, aproximadamente, 0,5 minutos. Posteriormente se analizó la homogeneidad de las fracciones mediante re aplicación y elución a partir del sistema de HPLC de fase inversa, espectrometría de masas, SDS-PAGE o degradación de Edman automatizada, en un secuenciador de proteínas Perkin Elmer/Applied Biosystems modelo 470A, de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Además, la presente invención comprende péptidos purificados y aislados de cualquiera de los péptidos de foenixina que se muestran en las figuras 7-53 (SEQ. ID Nos.: 7 a 53) que conservan la función de modular la concentración de monofosfato de adenosina cíclico "(cAMP) intracelular en las células hipofisarias de rata. Como ejemplos, que no constituyen limitación, pueden mencionarse sustituciones silenciosas de residuos en los que la sustitución del residuo con un residuo similar estructural o químicamente, que no altera significativamente la estructura, conformación o actividad del polipéptido. Asimismo, el extremo N-terminal se puede preparar como amino, acetilo, formilo o mantener con un grupo residual FMOC o BOC intacto. El extremo C-terminal puede mantenerse enlazado a la resina, o escindirse como un carboxilo o una amida mediante la elección de la correspondiente resina de 4-hidroximetil-fenilacetamidometil ("PAM") o la resina de la sal de clorhidrato de 4-metilbenzidrilamina ("MBHA"). El extremo C-terminal puede ser modificado para proporcionar una metilamida, etilamida, naftaleno u otra estructura.

#### PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS ANTIFOENIXINA Y ANTIPÉPTIDOS DE FOENIXINA

Se generaron anticuerpos frente a cada uno de los péptidos sintetizados químicamente, purificados y aislados, correspondientes a la SEQ. ID.: 3 (que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones), la SEQ. ID No.: 7, la SEQ. ID No.: 9, la SEQ. ID No.: 10 y la SEQ. ID No.: 11. Los anticuerpos se prepararon de acuerdo con los procedimientos convencionales, en los que el péptido sintetizado químicamente se utiliza como un inmunógeno conjugado con portadores de inmunógenos conocidos, tales como hemocianina de lapa californiana ("KLH"), antígeno de superficie del virus de la hepatitis B ("HBsAg"), otras proteínas virales o eucarióticas, o similares. Pueden utilizarse diferentes coadyuvantes, con una serie de inyecciones, según corresponda. Para los anticuerpos monoclonales, después de una o más inyecciones de refuerzo, el bazo se puede aislar, los linfocitos se inmortalizan mediante fusión celular y posteriormente se criban mediante unión a anticuerpos de alta afinidad. A continuación, las



células inmortalizadas, (hibridomas), que producen los anticuerpos deseados pueden amplificarse. Para una descripción más detallada, véase "Monoclonal Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow and Lane editores, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, Nueva York, 1988.

## 5 AISLAMIENTO DE PÉPTIDOS DE FOENIXINA NATIVOS

Se prepararon homogeneizados a partir de tejidos de corazón de rata adulta. El sobrenadante de los homogeneizados de corazón de rata se pasó a través de cartuchos de columna de extracción C18 y filtración en gel P6 para purificar adicionalmente los péptidos nativos candidatos. Las fracciones inmunorreactivas, tal como se determina mediante inmunoanálisis enzimático convencional ("EIA") en el cual péptidos sintetizados químicamente etiquetados, tal como se ha descrito anteriormente, compiten con péptidos de foenixina nativos sin etiqueta por una cantidad limitada de los anticuerpos antipéptido de foenixina, producidos tal como se ha descrito anteriormente. La etiqueta puede ser complejo de biotina, que puede cuantificarse mediante reacción con peroxidasa de estreptavidina de rábano y reacción posterior de la peroxidasa de rábano con sustratos colorimétricos o fluorescentes. Las fracciones inmunorreactivas se purificaron adicionalmente mediante fraccionamiento de tamaño en gel P6 (Bio-Rad laboratory, Hercules, California) o mediante intercambio iónico por aplicación a resina de carboximetilcelulosa ("CMC") y elución con acetato de amonio 0,2 M. Dado que el fraccionamiento por tamaño P6 dio los mejores resultados inmunorreactivos, estas fracciones inmunorreactivas se purificaron adicionalmente mediante una primera separación por RP-HPLC, tal como se ha descrito anteriormente, y las fracciones inmunorreactivas resultantes se purificaron adicionalmente mediante una segunda separación por RP-HPLC posterior, tal como se ha descrito anteriormente.

Ahora, en referencia principalmente a la figura 61, un primer gráfico de separación por RP-HPLC muestra la elución de los péptidos (picos por encima de la línea de base) resultantes de la aplicación de RP-HPLC a las fracciones inmunorreactivas obtenidas mediante el procedimiento de intercambio iónico descrito. Las fracciones eluidas que contienen péptidos se analizaron mediante el procedimiento EIA descrito anteriormente y el nivel de inmunorreactividad se superpuso sobre el primer gráfico de RP-HPLC, mostrando que las fracciones eluidas correspondientes con los picos que se producían a, aproximadamente, 26,5 minutos y, aproximadamente, 27 minutos, respectivamente, contenían péptidos de foenixina nativos que se enlazaban a los correspondientes anticuerpos antipéptidos producidos tal como se ha descrito anteriormente.

Ahora, en referencia principalmente a la figura 62, que muestra el espectro de masas resultante de la espectroscopía de masas de la fracción que contiene los péptidos eluidos a, aproximadamente, 26,5 minutos en la primera separación por RP-HPLC. El espectro de masas mediante desorción/ionización láser asistida por matriz-tiempo de vuelo ("MALDI-TOF") muestra que la fracción correspondiente al pico eluido a, aproximadamente, 26,5 minutos contiene péptidos de foenixina nativos DVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 9), QPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 11) y AGIVQEDVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 7).

Ahora, en referencia principalmente a la figura 63, que muestra el espectro de masas resultante de la espectroscopía de masas de la fracción que contiene el pico eluido aproximadamente 27 minutos en la primera separación por RP-HPLC. El espectro de masas de alta tensión en MALDI-TOF muestra que la fracción que contiene el pico eluido a aproximadamente 27 minutos contiene varios péptidos de foenixina nativos, QPPGLKVVSDPFG (SEQ. ID No.: 5) que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, (VQPPGLKVVSDPF-NH2 SEQ. ID No.: 8), DVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 9), DVQPPGLKVVSDPFG (SEQ. ID No.: 3), que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, y AGIVQEDVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 7).

Ahora, en referencia principalmente a la figura 64, que muestra un segundo gráfico de separación por RP-HPLC, que evidencia la elución de los péptidos (picos por encima de la línea de base) resultante de la aplicación de RP-HPLC a las fracciones inmunorreactivas obtenidas mediante la primera separación por RP-HPLC descrita anteriormente. Las fracciones eluidas que contenían péptidos se analizaron mediante el procedimiento EIA descrito anteriormente y el nivel de inmunorreactividad se superpuso sobre el primer gráfico de RP-HPLC, mostrando que las fracciones eluidas correspondientes con el pico que se produce de, aproximadamente, 26 a 26,5 minutos contiene péptidos de foenixina nativos que se enlazan a los anticuerpos antipéptidos correspondientes, tal como se ha descrito anteriormente.

Ahora, en referencia principalmente a la figura 65, que muestra el espectro de masas resultante de la espectroscopía de masas de la fracción que se eluye de, aproximadamente, 26 a 26,5 minutos en la segunda separación por RP-HPLC. El espectro de masas muestra que la fracción eluida correspondiente al pico de, aproximadamente, 26 a 26,5 minutos contiene péptidos nativos de foenixina DVQPPGLKVVSDPFG (SEQ. ID No.: 3), que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, y DVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 9).

## DETECCIÓN DE PÉPTIDOS DE FOENIXINA EN SECCIONES DEL TEJIDO

Ahora, en referencia principalmente a las figuras 66A a 66D, que muestran cada una de ellas secciones de tejido de bulbo de rata en portaobjetos de vidrio fijados e inmunoteñidos mediante procedimientos de tinción

inmunohistoquímicos convencionales, utilizando los anticuerpos antifoenixina generados contra AGIVQEDVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 7) y DVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID. No.: 9). Los procesos celulares inmunofluorescentes de foenixina se observan en el tracto espinal del trigémino (Sp5) y aferentes vagales en la figura 66A; un área ampliada del tracto espinal del trigémino y aferentes vagales en 66B; procesos celulares inmunofluorescentes en el núcleo medial del tracto solitario (SolM) y núcleo central del tracto solitario (SolC) en la figura 66C; procesos celulares inmunofluorescentes que se proyectan desde el tracto espinal del trigémino hasta el núcleo de ambiguo (nAmb) en la figura 66D. Barra de escala: A, 250 µm; B, C y D, 100 µm.

Generalmente, la tinción inmunohistoquímica en secciones de tejido congeladas incluye el establecimiento de las secciones de tejido sobre portaobjetos de vidrio. La fijación de las secciones de tejido con un fijador adecuado, tal como acetona previamente enfriada (-20°C) durante 10 minutos. El fijador se puede eliminar decantándolo y el residuo de acetona se evapora. Los portaobjetos pueden enjuagarse con una solución tampón, tal como tampón fosfato salino 10 mM (PBS) a un pH neutro 2 veces, 5 minutos cada una. Los portaobjetos se pueden incubar en solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aproximadamente al 0,3% en PBS a temperatura ambiente durante 10 minutos para bloquear la actividad de la peroxidasa endógena. Los portaobjetos se lavan posteriormente en 300 ml de PBS 2 veces, 5 minutos cada una. Puede utilizarse una solución tampón de bloqueo opcional entre las que se incluye, por ejemplo, suero de cabra normal al 10% en PBS, sobre las secciones de tejido e incubar a temperatura ambiente durante 1 hora. Aplicar el anticuerpo primario diluido generado frente a la SEQ. ID No.: 7 y la SEQ. ID No.: 9 en tampón de dilución de anticuerpo, albúmina de suero bovino al 0,5% en PBS a las secciones de los portaobjetos e incubar 1 hora a temperatura ambiente o durante toda la noche a 4°C. Enjuagar los portaobjetos con 300 ml de PBS 2 veces, 5 minutos cada una. Aplicar 100 µl de un anticuerpo secundario biotinilado diluido apropiadamente en tampón de dilución de anticuerpo a las secciones de tejido en los portaobjetos e incubar a temperatura ambiente durante, aproximadamente, 30 minutos. Enjuagar los portaobjetos en 300 ml de PBS 2 veces, 5 minutos cada una. Añadir 100 µl de los conjugados de rábano diluidos previamente utilizando el tampón de dilución de anticuerpos a las secciones de los portaobjetos e incubar en una cámara de vapor a temperatura ambiente durante 30 minutos protegido de la luz. Enjuagar los portaobjetos en 300 ml de PBS 2 veces, 5 minutos cada una. Aplicar, aproximadamente, 100 µl de solución de sustrato de 3,3'-diaminobencidina ("DAB") recién preparada justo antes de utilizar: 0,05% DAB – 0,015% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en PBS a las secciones de los portaobjetos para revelar el color de la tinción de anticuerpos. Dejar revelar el de color durante < 5 minutos hasta que se alcance la intensidad de color deseada. Lavar los portaobjetos en 300 ml de PBS 2 veces, 5 minutos cada una. Opcionalmente, contrateñir los portaobjetos sumergiendo los lados en hematoxilina durante 1-2 minutos. Enjuagar los portaobjetos bajo agua del grifo > 15 min. Deshidratar los portaobjetos de tejido mediante 4 cambios de alcohol (95%, 95%, 100% y 100%), 5 minutos cada uno. Clarificar los portaobjetos de tejido en 3 cambios de xileno y depositar cubreobjetos con solución de montaje. Observar el color de la tinción de anticuerpos en las secciones de tejido bajo microscopía.

Ahora, en referencia a las figuras 67A a 67D, se muestra la inmunoactividad de los péptidos de foenixina nativos en muestras de tejido de prosencéfalo de rata, preparados tal como se ha descrito anteriormente. Se detectan cuerpos celulares inmunorreactivos a foenixina en el putamen caudado (CPu) en la figura 67A; pueden verse también procesos finos de la célula en la CPu en la figura 67B; amígdala en la figura 67C y el núcleo periventricular (Pe) en la figura 67D. Barra de escala: A, 100 µm; B, C y D, 50 µm.

Ahora, en referencia a las figuras 68A a 68F, se muestra la inmunoactividad de los péptidos nativos de foenixina en secciones del tejido de la médula espinal de rata, preparados tal como se ha descrito anteriormente. Tiene lugar inmunofluorescencia a la foenixina en el cuerno dorsal superficial de los segmentos cervical (figuras 68A y 68B), torácico (figuras 68C y 68D) y lumbar (figura 68E). La figura 68F muestra una sección lumbar procesada con antisuero de foenixina previamente absorbido con el péptido (1 µg/ml durante toda la noche; no se detecta inmunofluorescencia en el cuerno dorsal. Barra de escala: A, C, E y F, 250 µm; B y D, 100 µm.

#### DETECCIÓN DE PÉPTIDOS DE FOENIXINA EN EXTRACTOS DE HOMOGENEIZADO DE TEJIDOS Y PLASMA SANGUÍNEO

Ahora, en referencia principalmente a la figura 69, que muestra un gráfico de barras que traza la distribución en los tejidos y la concentración de péptidos de foenixina nativos correspondiente a AGIVQEDVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 7) y DVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 9). Homogeneizados de tejido porcino, bovino o de rata de corazón, pulmón, riñón, médula espinal, intestino delgado, hígado, páncreas, hipotálamo, bazo y timo se prepararon tal como se ha descrito anteriormente y las fracciones resultantes se procesaron mediante el procedimiento de extracción de péptidos descrito anteriormente y se ensayaron por radioinmunoensayo ("RIA") o inmunoensayo enzimático (EIA) utilizando los anticuerpos generados frente a AGIVQEDVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 7). Se demostró que los anticuerpos generados frente a AGIVQEDVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 7) también mostraron el 100% de reactividad cruzada frente a DVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 9) pero menos del 0,5% de reactividad cruzada frente a DVQPPGLKVVSDPFG (SEQ. ID No.: 3), que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones. La variabilidad intraensayo fue, aproximadamente, del 5% con un límite de detección de, aproximadamente, 34 picogramos/mililitro ("pg/ml") y un EC50 de, aproximadamente, 200 pg/ml. Se determinaron las concentraciones de proteína mediante análisis de proteínas de ácido bicinónico ("BCA") de acuerdo con el protocolo del fabricante Thermo Scientific, Rockford, Illinois, utilizando albúmina de suero bovino

("BSA") como patrón. Los datos se expresaron como el promedio  $\pm$  SEM de los resultados a partir de tres ensayos duplicados en péptido de foenixina inmunorreactivo por miligramo de proteína.

5 Tal como se muestra en la figura 69 y la tabla 1, los tejidos del hígado, páncreas, bazo, riñones y timo producen sustancialmente menos péptidos de foenixina inmunorreactivos que los tejidos del corazón y del hipotálamo. Utilizando el inmunoensayo enzimático por fluorescencia de foenixina, se ha determinado que el nivel de péptido de foenixina en plasma sanguíneo humano sin extracción C18 es de aproximadamente  $35,5 \pm 1,72$  pg/ml.

TABLA 1.

10

Nivel tisular de foenixinas detectado mediante inmunoensayo enzimático por fluorescencia de foenixina	
Homogeneizados tisulares (especies)	Concentración (pg/ml de proteína tisular)
Cerebro (rata)	no detectado
Cerebelo (rata)	$0,051 \pm 0,002$
Hipotálamo (rata)	$363,292 \pm 0,384$
Hipocampo (rata)	no detectado
Puente tronco encefálico (rata)	$0,218 \pm 0,006$
Hipófisis (rata)	$12.628,782 \pm 505,026$
Corazón (rata)	$1.360,539 \pm 115,917$
Pulmón (rata)	$1.924,667 \pm 153,15$
Estómago (porcino)	$520,446 \pm 119,702$
Intestino delgado (rata)	$122.302,492 \pm 18.315,776$
Riñón (rata)	$8.530,822 \pm 1.207,631$
Bazo (rata)	$5,393 \pm 0,067$
Páncreas (rata)	$29,128 \pm 0,434$
Hígado (rata)	$585,518 \pm 48,389$
Ovario (rata)	$12,992 \pm 0,009$
Hígado (porcino)	$0,0887 \pm 0,005$

EFFECTOS DE LOS PÉPTIDOS DE FOENIXINA EN LAS CÉLULAS DE LA HIPÓFISIS

15 Ahora, en referencia principalmente a la figura 70, un gráfico de barras compara la producción de cAMP en las células hipofisarias de rata estimuladas con AGIVQEDVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 7), tal como se muestra en la figura 7, DVQPPGLKVVSDPFG (SEQ. ID No.: 3), tal como se muestra en la figura 3, que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, DVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 9), tal como se muestra en la figura 9, y un control de PBS.

20 Se cultivaron células del adenoma hipofisario de rata, RC-4B/C (CRL-1903; ATCC, Manassas, VA, EE.UU.), en medio modificado Eagle de Dulbecco y medio mínimo esencial alfa (Invitrogen, California, EE.UU.) suplementado con 0,01 mM de aminoácidos no esenciales, 15 mM de HEPES, 2,5 ng/ml de factor de crecimiento epidérmico y suero bovino fetal ("FBS") dializado e inactivado mediante calor, a 37°C en una incubadora celular humidificada que contenía el 5% de dióxido de carbono ("CO<sub>2</sub>"). Después de 2 días de cultivar las células en placas de 24 pocillos, las  
 25 células se equilibraron durante 2 horas en medio libre de suero y, posteriormente, se incubaron con 0,1 mM de 3-isobutil-1-metilxantina ("IBMX"), en medio libre de suero de nuevo 30 minutos. A continuación, las células se estimularon con 100 nM de AGIVQEDVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 7), DVQPPGLKVVSDPFG (SEQ. ID No.: 3) que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, DVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 9), o un control de PBS en presencia de IBMX y se incubaron durante 30 min. Después de la incubación, se aspiró a  
 30 continuación el medio sobrenadante y se extrajeron las células en cada pocillo mediante etanol frío al 70%. Se evaporó el alcohol en un concentrador de vacío (PN: AES 2000, Savant, Hicksville, Nueva York, EE. UU.). Posteriormente, se determinó el contenido de cAMP utilizando un kit de inmunoensayo enzimático de cAMP Biotrak (GE healthcare-Amersham, Piscataway, Nueva Jersey, EE. UU.) según el protocolo del fabricante.

35 Además, se utilizaron células de adenoma hipofisario de rata, RC-4B/C en el ensayo de unión a radioligando. Para el desplazamiento de la unión, se incubaron las células durante 30 min con 50 pM 125I-Y0-foenixina-20 (amida SEQ. ID No.: 7) en ausencia o presencia de concentraciones crecientes de foenixina-20 amida sin etiqueta (amida SEQ. ID No.: 7) o foenixina 14 amida (amida SEQ. ID No.: 9). Se definió la unión inespecífica como la unión total en presencia de 1  $\mu$ M de foenixina-20 amida sin etiqueta (amida SEQ. ID No.: 7) o foenixina-14 amida (amida SEQ. ID No.: 9). Después de la terminación de la reacción de enlace mediante el lavado de las células con 1 ml de PBS frío, las células se solubilizaron con 0,5 ml de SDS al 1%, y se detectó la radiactividad en un contador gamma. A partir del ajuste de curva no lineal, el IC<sub>50</sub> para la foenixina 20 amida es 21,5 nM y para la foenixina 14 amida es 17,9 nM.

45 Tal como se indica en la figura 70, AGIVQEDVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 7), DVQPPGLKVVSDPFG (SEQ. ID No.: 3) que no queda dentro del alcance de las reivindicaciones, DVQPPGLKVVSDPF-NH2 (SEQ. ID No.: 9) pueden aumentar la producción de cAMP intracelular en células de adenoma hipofisario de rata más de dos y

hasta tres veces sobre el control de PBS. Los datos se expresan como un porcentaje del valor del control (control de PBS, 100%;  $4,94 \pm 0,5$  pmol/mg de proteína).

UTILIZACIONES DE LOS PÉPTIDOS DE FOENIXINA

5 Los péptidos de foenixina de SEQ. ID No.: 7 a 53 pueden ser utilizados en cuatro áreas generales. En primer lugar, como antígenos en forma de uno o más péptidos de foenixina de SEQ. ID Nos.: 7 a 53 que pueden ser utilizados en los ensayos in vitro descritos anteriormente o a continuación, o para generar los anticuerpos monoclonales o policlonales, tal como se ha descrito anteriormente. Los anticuerpos monoclonales o policlonales resultantes pueden ser útiles para unir uno o más de entre propéptido de foenixina, péptidos de foenixina o similares.

10 En segundo lugar, como herramientas moleculares o reactivos de kits que comprenden uno o más péptidos de foenixina de síntesis química de SEQ. ID Nos.: 7 a 53 y anticuerpos generados frente a uno o más de los péptidos de foenixina. Los kits pueden ser útiles, por ejemplo, en radioinmunoanálisis ("RIA"), ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas ("ELISA"), o inmunoensayo enzimático ("EIA") o similares de homogeneizados de tejidos o células, o fracciones eluidas resultantes de protocolos de purificación utilizando filtración en gel, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de fase inversa, inmunoprecipitación o similares y para el análisis de inmunohistoquímico de tejidos, o como patrones para cromatografía o espectrometría de masas, o como un biomarcador en la investigación de enfermedades.

15 En tercer lugar, como herramienta de diagnóstico de utilización clínica para la evaluación de ciertas enfermedades. Dado que los péptidos de foenixina nativos pueden ser péptidos funcionales en fisiología humana o animal, la ausencia o los niveles anormales (ya sea anormalmente elevados o bajos, en comparación con los valores normales) de péptidos de foenixina se pueden correlacionar con otros factores fisiológicos o síntomas que indican enfermedades específicas. La presencia de una cierta cantidad de péptido de foenixina en la sangre o los tejidos se puede utilizar como un indicador o un índice guía para ciertos tratamientos médicos.

20 En cuarto lugar, uno o más péptidos de foenixina de SEQ. ID Nos.: 7 a 53 pueden ser utilizados para modular la producción de cAMP en las células in vitro.

25 Ahora, en referencia a la figura 71, se muestra la alineación de la región de la foenixina (1-20), la foenixina (7-20) y la foenixina (7-21) en las diferentes especies de animales. La alineación de la secuencia demuestra que la secuencia de la foenixina (1-20) en las prepro-proteínas es idéntica entre las especies de humano, bovino, rata y ratón. La foenixina (1-20) en las especies de canis y cerdo tienen una diferencia de un residuo, que es una sustitución de valina o isoleucina por el residuo isoleucina o valina. En consecuencia, las secuencias, síntesis o aislamiento de los péptidos de foenixina, su análisis y función, tal como se ha descrito anteriormente, pueden conservarse entre especies.

30 Ahora, en referencia a las figuras en general y a la descripción anterior de las figuras, cualquier referencia a foenixina humana o los péptidos de foenixina humanos, junto con los identificadores de posición de residuos en el propéptido de foenixina humano (Swiss-Prot: Q8N5G0) es solamente para alineación de referencia y no se pretende que estas referencias admitan o sugieran que cualquiera de los péptidos de foenixina mostrados en las figuras o descritos anteriormente hayan sido identificados en la técnica anterior, se den en la naturaleza, o que la estructura o función del propéptido de foenixina humano sea similar a los péptidos de foenixina descritos.

35 Tal como puede comprenderse fácilmente de lo anterior, los conceptos básicos de la presente invención pueden llevarse a cabo de una variedad de maneras. La presente invención, incluyendo el mejor modo de realización, comprende numerosas y variadas realizaciones de foenixina/péptidos de foenixina útiles para la producción de anticuerpos, el cribado y análisis diagnóstico, la modulación del cAMP celular y el tratamiento de trastornos que se vean beneficiados por péptidos que modulan el cAMP, la hipertensión y la respuesta del músculo liso.

40 Como tales, las realizaciones o elementos particulares de la presente invención dados a conocer por la descripción, que incluyen el mejor modo de llevarla a cabo, o los mostrados en las figuras o tablas que acompañan a la presente solicitud no constituyen limitación, sino que más bien son ejemplos de las numerosas y variadas realizaciones abarcadas genéricamente por la presente invención o equivalentes abarcados con respecto a cualquier elemento particular de la misma. Además, la descripción específica de una sola realización o elemento de la presente invención puede no describir explícitamente todas las realizaciones o elementos posibles; se dan a conocer muchas alternativas implícitamente por la descripción y las figuras.

45 Debe entenderse que cada elemento de un aparato o cada etapa de un procedimiento puede ser descrito por un término del aparato o término del procedimiento. Estos términos pueden ser sustituidos donde se desee para hacer explícita la cobertura implícitamente amplia a la que la presente invención tiene derecho. Como sólo un ejemplo, debe entenderse que todas las etapas de un procedimiento pueden ser dadas a conocer como una acción, un medio para realizar la acción, o como un elemento que provoca la acción. Del mismo modo, cada elemento de un aparato puede ser dado a conocer como el elemento físico o la acción que ese elemento físico facilita. Como sólo un ejemplo, la divulgación de "un péptido sintetizado químicamente" debe entenderse que abarca la divulgación del

5 hecho de "sintetizar químicamente un péptido", explícitamente descrita o no y, a su vez, donde efectivamente se divulgara el acto de "sintetizar químicamente un péptido", dicha divulgación debe entenderse que abarca la divulgación de "un péptido sintetizado químicamente" e incluso, los "medios para sintetizar químicamente un péptido". Debe entenderse que estos términos alternativos para cada elemento o etapa están incluidos explícitamente en la descripción.

10 Además, en cuanto a cada término utilizado, debe ser entendido que a menos que su utilización en la presente solicitud no sea coherente con esta interpretación, debe entenderse que se incluirán en la descripción de cada término, las definiciones de diccionarios comunes, tal como las que figuran en el Random House Webster's Unabridged Dictionary, segunda edición.

15 Además, a los efectos de la presente invención, el término "un" o "una" entidad se refiere a uno o más de esa entidad; por ejemplo, "una fuente de luz" se refiere a una o más de las fuentes de luz. Así, los términos "un" o "uno", "uno o más" o "una o más" y "como mínimo, uno", "como mínimo, una" pueden utilizarse indistintamente en este documento.

20 En el presente documento, se asume que todos los valores numéricos pueden modificarse mediante el término "aproximadamente", estando o no indicado explícitamente. A los efectos de la presente invención, se pueden expresar intervalos como desde "aproximadamente" un valor particular hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo de este tipo, otra realización incluye desde el valor particular hasta el otro valor particular. La enumeración de intervalos numéricos por sus extremos incluye todos los valores numéricos incluidos dentro de ese intervalo. Un intervalo numérico de uno a cinco incluye, por ejemplo, los valores numéricos de 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,80, 4, 5 y así sucesivamente. Se entenderá, además, que los extremos de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro extremo como independientemente del otro extremo.  
25 Cuando un valor se expresa como una aproximación utilizando el antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular constituye otra realización.

LISTA DE SECUENCIAS

30 <110> Phoenix Pharmaceuticals, Inc.  
Chang, Jaw-Kang  
Lyu, Rong-Ming

35 <120> Péptidos de foenixina

<130> PCT foenixina

<150> US 61/519.746

40 <151> 2011-05-28

<160> 66

<170> versión de PatentIn 3.5

45 <210> 1

<211> 168

<212> PRT

<213> Homo sapiens

50 <400> 1

ES 2 642 712 T3

Met Val Lys Glu Val Trp Arg Val Leu Arg Glu Glu Pro Gly Arg Arg  
 1 5 10 15

Lys Glu Ser Arg Gln Asn Arg Ala Arg Gly Asn Arg Val Gln Gln Asn  
 20 25 30

Ser Ser Asn Leu Asn Pro Thr Pro Ala Pro Gly Pro His Ser Thr Glu  
 35 40 45

Ser Arg Gly Arg Arg Arg Ala Gly Ser Glu Ala Pro Pro Arg Pro Gly  
 50 55 60

Ser Glu Ser Leu Ser Thr Ser Ser Glu Arg Gly His Gly Pro Ala Val  
 65 70 75 80

Gly Asn Leu Val Ser Glu Ser Ala Gly Arg Ser Ala Gly Gln Gly Ser  
 85 90 95

Pro Gly Pro Asp Ala Met Ser Arg Asn Leu Arg Thr Ala Leu Ile Phe  
 100 105 110

Gly Gly Phe Ile Ser Leu Ile Gly Ala Ala Phe Tyr Pro Ile Tyr Phe  
 115 120 125

Arg Pro Leu Met Arg Leu Glu Glu Tyr Lys Lys Glu Gln Ala Ile Asn  
 130 135 140

Arg Ala Gly Ile Val Gln Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val  
 145 150 155 160

Trp Ser Asp Pro Phe Gly Arg Lys  
 165

<210> 2  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 2

Ala Gly Ile Val Gln Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp  
 1 5 10 15

Ser Asp Pro Phe  
 20

10

<210> 3  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 3

ES 2 642 712 T3

```

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

5  <210> 4
   <211> 14
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

   <400> 4

10      Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe
    1           5           10

   <210> 5
   <211> 13
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

   <400> 5

20      Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe Gly
    1           5           10

   <210> 6
   <211> 13
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

   <400> 6

30      Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe
    1           5           10

   <210> 7
   <211> 20
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

35  <220>
   <221> CARACTERÍSTICA_MISC
   <222> (20)..(20)
   <223> Amidación C-terminal

40  <400> 7

    Ala Gly Ile Val Gln Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp
    1           5           10           15

    Ser Asp Pro Phe
           20

45  <210> 8
   <211> 13
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

50  <220>
   <221> CARACTERÍSTICA_MISC
   <222> (13)..(13)
   <223> Amidación C-terminal

55  <400> 8

```

ES 2 642 712 T3

```

                Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe
                1           5           10
5  <210> 9
   <211> 14
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <220>
10 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
   <222> (14)..(14)
   <223> Amidación C-terminal
   <400> 9
15
                Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe
                1           5           10
   <210> 10
   <211> 16
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <220>
25 <221> MOD_RES
   <222> (1)..(1)
   <223> X en la posición 1 es un ácido piroglutámico
   <220>
30 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
   <222> (16)..(16)
   <223> Amidación C-terminal
   <400> 10
35
                Xaa Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe
                1           5           10           15
   <210> 11
   <211> 12
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <220>
45 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
   <222> (12)..(12)
   <223> Amidación C-terminal
   <400> 11
50
                Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe
                1           5           10
   <210> 12
   <211> 12
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
55
   <220>
   <221> MOD_RES
   <222> (1)..(1)
   <223> X en la posición 1 es un ácido piroglutámico
60
   <220>

```



ES 2 642 712 T3

<221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Amidación C-terminal

5 <400> 12

Xaa Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe  
 1 5 10

<210> 13  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (20)..(20)  
 <223> Metilamidación C-terminal

20 <400> 13

Ala Gly Ile Val Gln Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp  
 1 5 10 15

Ser Asp Pro Phe  
 20

<210> 14  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

30 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Metilamidación C-terminal

<400> 14

Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe  
 1 5 10

35 <210> 15

<211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

40 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Metilamida C-terminal

45 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Metilamidación C-terminal

<400> 15

Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe  
 1 5 10

55 <210> 16

ES 2 642 712 T3

<211> 16  
 <PRT> PRT  
 <213> Homo sapiens

5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> X en la posición 1 es un ácido piroglutámico

10 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Metilamidación C-terminal

15 <400> 16

	Xaa	Glu	Asp	Val	Gln	Pro	Pro	Gly	Leu	Lys	Val	Trp	Ser	Asp	Pro	Phe
	1				5					10					15	

<210> 17  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Metilamidación C-terminal

<400> 17

30

		Gln	Pro	Pro	Gly	Leu	Lys	Val	Trp	Ser	Asp	Pro	Phe
		1			5						10		

<210> 18  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> X en la posición 1 es un ácido piroglutámico

<220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Metilamidación C-terminal

<400> 18

50

		Xaa	Pro	Pro	Gly	Leu	Lys	Val	Trp	Ser	Asp	Pro	Phe
		1			5						10		

<210> 19  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (20)..(20)  
 <223> Etilamidación C-terminal

<400> 19

60

ES 2 642 712 T3

Ala Gly Ile Val Gln Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp  
 1 5 10 15

Ser Asp Pro Phe  
 20

5 <210> 20  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Etilamidación C-terminal

15 <400> 20

Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe  
 1 5 10

20 <210> 21  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

25 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Etilamidación C-terminal

<400> 21

30 Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe  
 1 5 10

35 <210> 22  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

40 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> X en la posición 1 es un ácido piroglutámico

45 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Etilamidación C-terminal

<400> 22

Xaa Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe

50 1 5 10 15

<210> 23  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

ES 2 642 712 T3

<220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (12)..(12)  
 5 <223> Etilamidación C-terminal  
 <400> 23

	Gln	Pro	Pro	Gly	Leu	Lys	Val	Trp	Ser	Asp	Pro	Phe
	1				5					10		

10 <210> 24  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> X en la posición 1 es un ácido piroglutámico

20 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Etilamidación C-terminal

25 <400> 24

	Xaa	Pro	Pro	Gly	Leu	Lys	Val	Trp	Ser	Asp	Pro	Phe
	1				5					10		

30 <210> 25  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

35 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Valina en la posición 2 es la isoforma D

40 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Amidación C-terminal

45 <400> 25

	Asp	Val	Gln	Pro	Pro	Gly	Leu	Lys	Val	Trp	Ser	Asp	Pro	Phe
	1					5					10			

50 <210> 26  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

55 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Prolina en la posición 4 es la isoforma D

60 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Amidación C-terminal

ES 2 642 712 T3

<400> 26

Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe  
1 5 10

5

<210> 27  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

10

<220>  
<221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
<222> (5)..(5)  
<223> Prolina en la posición 5 es la isoforma D

15

<220>  
<221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
<222> (14)..(14)  
<223> Amidación C-terminal

20

<400> 27

Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe  
1 5 10

25

<210> 28  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

30

<220>  
<221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
<222> (6)..(6)  
<223> Alanina en la posición 6 es la isoforma D

35

<220>  
<221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
<222> (14)..(14)  
<223> Amidación C-terminal

40

<400> 28

Asp Val Gln Pro Pro Ala Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe  
1 5 10

45

<210> 29  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

50

<220>  
<221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
<222> (7)..(7)  
<223> Leucina en la posición 7 es la isoforma D

55

<220>  
<221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
<222> (14)..(14)  
<223> Amidación C-terminal

60

<400> 29

Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe  
1 5 10

```

<210> 30
<211> 14
<212> PRT
5  <213> Homo sapiens

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (9)..(9)
10 <223> Valina en la posición 9 es la isoforma D

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (14)..(14)
15 <223> Amidación C-terminal

<400> 30
                Asp Val Gln Pro  Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe
                1                5                10

20 <210> 31
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

25 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (10)..(10)
<223> Triptófano en la posición 10 es la isoforma D

30 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (14)..(14)
<223> Amidación C-terminal

35 <400> 31
                Asp Val Gln Pro  Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe
                1                5                10

40 <210> 32
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

45 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (13)..(13)
<223> Prolina en la posición 13 es la isoforma D

50 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (14)..(14)
<223> Amidación C-terminal

55 <400> 32
                Asp Val Gln Pro  Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe
                1                5                10

60 <210> 33
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

ES 2 642 712 T3

<220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (14)..(14)  
 5 <223> Fenilalanina en la posición 14 es la isoforma D

<220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (14)..(14)  
 10 <223> Amidación C-terminal

<400> 33

	Asp	Val	Gln	Pro	Pro	Gly	Leu	Lys	Val	Trp	Ser	Asp	Pro	Phe
	1				5					10				

15 <210> 34  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

20 <220>  
 <221> MOD-RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> X en la posición 14 es la isoforma D del ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-3-carboxílico

25 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Amidación C-terminal

30 <400> 34

	Asp	Val	Gln	Pro	Pro	Gly	Leu	Lys	Val	Trp	Ser	Asp	Pro	Xaa
	1				5					10				

35 <210> 35  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

40 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Alanina en la posición 1 es la isoforma D

45 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (20)..(20)  
 <223> Amidación C-terminal

50 <400> 35

	Ala	Gly	Ile	Val	Gln	Glu	Asp	Val	Gln	Pro	Pro	Gly	Leu	Lys	Val	Trp
	1				5					10					15	

	Ser	Asp	Pro	Phe
				20

55 <210> 36  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

ES 2 642 712 T3

<220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Alanina en la posición 2 es la isoforma D  
 5  
 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (20)..(20)  
 <223> Amidación C-terminal  
 10  
 <400> 36  
  
           Ala Ala Ile Val Gln Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp  
           1                  5                                  10                                  15  
  
           Ser Asp Pro Phe  
                           20  
  
 15 <210> 37  
       <211> 20  
       <212> PRT  
       <213> Homo sapiens  
  
 20 <220>  
       <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
       <222> (4)..(4)  
       <223> Valina en la posición 4 es la isoforma D  
  
 25 <220>  
       <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
       <222> (20)..(20)  
       <223> Amidación C-terminal  
  
 30 <400> 37  
  
           Ala Gly Ile Val Gln Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp  
           1                  5                                  10                                  15  
  
           Ser Asp Pro Phe  
                           20  
  
 35 <210> 38  
       <211> 20  
       <212> PRT  
       <213> Homo sapiens  
  
 40 <220>  
       <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
       <222> (8)..(8)  
       <223> Valina en la posición 8 es la isoforma D  
  
 45 <220>  
       <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
       <222> (20)..(20)  
       <223> Amidación C-terminal  
  
 50 <400> 38



ES 2 642 712 T3

Ala Gly Ile Val Gln Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp  
 1 5 10 15

Ser Asp Pro Phe  
 20

- <210> 39
- <211> 20
- 5 <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <220>
- 10 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC
- <222> (17)..(17)
- <223> Serina en la posición 17 es la isoforma D
- <220>
- 15 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC
- <222> (20)..(20)
- <223> Amidación C-terminal
- <400> 39

Ala Gly Ile Val Gln Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp  
 1 5 10 15

Ser Asp Pro Phe  
 20

- <210> 40
- <211> 20
- 25 <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <220>
- 30 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC
- <222> (19)..(19)
- <223> Prolina en la posición 19 es la isoforma D
- <220>
- 35 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC
- <222> (20)..(20)
- <223> Amidación C-terminal
- <400> 40

Ala Gly Ile Val Gln Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp  
 1 5 10 15

Ser Asp Pro Phe  
 20

- <210> 41
- <211> 20
- 45 <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA\_MISC
- <222> (20)..(20)
- <223> Fenilalanina en la posición 20 es la isoforma D

ES 2 642 712 T3

<220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (20)..(20)  
 5 <223> Amidación C-terminal  
  
 <400> 41  
  
           Ala Gly Ile Val Gln Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp  
           1                  5                                  10                                  15  
  
                                   Ser Asp Pro Phe  
   20  
  
 10 <210> 42  
     <211> 20  
     <212> PRT  
     <213> Homo sapiens  
  
 15 <220>  
     <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
     <222> (1)..(1)  
     <223> Acetilación N-terminal  
  
 20 <220>  
     <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
     <222> (20)..(20)  
     <223> Amidación C-terminal  
  
 25 <400>42  
  
           Ala Gly Ile Val Gln Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp  
           1                  5                                  10                                  15  
  
                                   Ser Asp Pro Phe  
   20  
  
 30 <210> 43  
     <211> 13  
     <212> PRT  
     <213> Homo sapiens  
  
 35 <220>  
     <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
     <222> (1)..(1)  
     <223> Acetilación N-terminal  
  
 40 <220>  
     <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
     <222> (13)..(13)  
     <223> Amidación C-terminal  
  
 45 <400> 43  
  
                           Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe  
                           1                  5                                  10  
  
 50 <210> 44  
     <211> 14  
     <212> PRT  
     <213> Homo sapiens  
  
     <220>

ES 2 642 712 T3

<221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

5 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Amidación C-terminal

10 <400> 44

Asp	Val	Gln	Pro	Pro	Gly	Leu	Lys	Val	Trp	Ser	Asp	Pro	Phe
1				5					10				

<210> 45  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

20 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Formilación N-terminal

25 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (20)..(20)  
 <223> Amidación C-terminal

30 <400> 45

Ala	Gly	Ile	Val	Gln	Glu	Asp	Val	Gln	Pro	Pro	Gly	Leu	Lys	Val	Trp
1				5					10					15	

Ser	Asp	Pro	Phe
			20

<210> 46  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

40 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Formilación N-terminal

45 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 46

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

<210> 47  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

55 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC

ES 2 642 712 T3

<222> (1)..(1)  
 <223> Formilación N-terminal

<220>  
 5 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 47

10                    Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe  
                           1                    5                    10

<210> 48  
 <211> 19  
 15 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 20 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (19)..(19)  
 <223> C-terminal modificado con naftaleno

<400> 48

                  Ala Gly Ile Val Gln Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp  
                           1                    5                    10                    15

25                    Ser Asp Pro

<210> 49  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 30 <213> Homo sapiens

<220>  
 35 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (13)..(13)  
 <223> C-terminal modificado con naftaleno

<400> 49

                  Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro  
                           1                    5                    10

40

<210> 50  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

45

<220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (12)..(12)  
 <223> C-terminal modificado con naftaleno

50

<400> 50

                  Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro  
                           1                    5                    10

55 <210> 51  
 <211> 15  
 <212> PRT

ES 2 642 712 T3

<213> Homo sapiens

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (1)..(1)  
 <223> X en la posición 1 es un ácido piroglutámico

<220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 10 <222> (15)..(15)  
 <223> C-terminal modificado con naftaleno

<400> 51

15 Xaa Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro  
 1 5 10 15

<210> 52  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 20 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (11)..(11)  
 25 <223> C-terminal modificado con naftaleno

<400> 52

Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro  
 1 5 10

30 <210> 53  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> X en la posición 1 es un ácido piroglutámico

40 <220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
 <222> (11)..(11)  
 <223> C-terminal modificado con naftaleno

45 <400> 53

Xaa Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro  
 1 5 10

<210> 54  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 54

55 Ala Gly Ile Val Gln Glu Asp Val Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val  
 1 5 10 15

Trp Ser Asp Pro Trp  
 20

ES 2 642 712 T3

<210> 55  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 5 <213> Homo sapiens  
 <400> 55  
 Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Trp  
 1 5 10  
 10 <210> 56  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 15 <400> 56  
 Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Trp  
 1 5 10  
 20 <210> 57  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> X en la posición 1 es un ácido piroglutámico  
 30 <400> 57  
 Xaa Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Trp  
 1 5 10 15  
 35 <210> 58  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 40 <400> 58  
 Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Trp  
 1 5 10  
 45 <210> 59  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> X en la posición 1 es un ácido piroglutámico  
 <400> 59  
 Xaa Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Trp  
 1 5 10  
 55 <210> 60  
 <211> 15

ES 2 642 712 T3

<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<220>  
5 <221> CARACTERÍSTICA\_MISC  
<222> (11)..(11)  
<223> Triptófano en la posición 11 es la isoforma D

<400> 60  
10  
Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Asp Trp Ser Asp Pro Trp  
1 5 10 15

<210> 61  
<211> 57  
15 <212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 61  
Phe Gly Gly Phe Ile Ser Leu Ile Gly Ala Ala Phe Tyr Pro Ile Tyr  
1 5 10 15  
Phe Arg Pro Leu Met Arg Leu Glu Glu Tyr Lys Lys Glu Gln Ala Ile  
20 25 30  
Asn Arg Ala Gly Ile Val Gln Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys  
35 40 45  
Val Trp Ser Asp Pro Phe Gly Arg Lys  
50 55

<210> 62  
<211> 57  
25 <212> PRT  
<213> Mus

<400> 62  
Phe Gly Gly Phe Ile Ser Met Val Gly Ala Ala Phe Tyr Pro Ile Tyr  
1 5 10 15  
Phe Arg Pro Leu Leu Arg Leu Glu Glu Tyr Gln Lys Glu Gln Ala Val  
20 25 30  
Asn Arg Ala Gly Ile Val Gln Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys  
35 40 45  
Val Trp Ser Asp Pro Phe Gly Arg Lys  
50 55

30 <210> 63  
<211> 57  
<212> PRT  
<213> Rattus

35 <400> 63

ES 2 642 712 T3

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

Phe Arg Pro Leu Leu Arg Leu Glu Glu Tyr Gln Lys Glu Gln Ala Val  
20 25 30

Asn Arg Ala Gly Ile Val Gln Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys  
35 40 45

Val Trp Ser Asp Pro Phe Gly Arg Lys  
50 55

<210> 64  
<211> 57  
5 <212> PRT  
<213> Sus scrofa

<400> 64

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

Phe Arg Pro Leu Leu Arg Leu Glu Glu Tyr Gln Lys Glu Gln Ala Val  
20 25 30

Asn Arg Ala Gly Ile Val Gln Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys  
35 40 45

Val Trp Ser Asp Pro Phe Gly Arg Lys  
50 55

10 <210> 65  
<211> 57  
<212> PRT  
15 <213> Bos taurus

<400> 65

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

Phe Arg Pro Leu Met Arg Leu Glu Glu Tyr Lys Lys Glu Gln Ala Ile  
20 25 30

Asn Arg Ala Gly Ile Val Gln Glu Asp Val Gln Pro Pro Gly Leu Lys  
35 40 45

Val Trp Ser Asp Pro Phe Gly Arg Lys  
50 55

20 <210> 66  
<211> 47  
<212> PRT



ES 2 642 712 T3

<213> Canis

<400> 66

Ala Phe Tyr Pro Ile Tyr Phe Arg Pro Leu Leu Leu Pro Glu Glu Tyr  
1 5 10 15

Gln Lys Glu Gln Ala Val Asn Arg Ala Gly Ile Ile Gln Glu Asp Val  
20 25 30

Gln Pro Pro Gly Leu Lys Val Trp Ser Asp Pro Phe Gly Arg Lys  
35 40 45

5



5 polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 31, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 32, el polipéptido que  
 consiste en la SEQ. ID No.: 33, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 34, el polipéptido que consiste en la  
 SEQ. ID No.: 35, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 36, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 37,  
 el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 38, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 39, el polipéptido  
 que consiste en la SEQ. ID No.: 40, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 41, el polipéptido que consiste en  
 la SEQ. ID No.: 42, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 43, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.:  
 44, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 45, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 46, el  
 polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 47, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 48, el polipéptido que  
 10 consiste en la SEQ. ID No.: 49, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 50, el polipéptido que consiste en la  
 SEQ. ID No.: 51, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 52 y el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.:  
 53

15 para la producción de anticuerpos policlonales o monoclonales que se unen a uno o más de entre propéptidos de  
 foenixina de humano, bovino, rata, ratón, cerdo, perro u otros propéptidos de foenixina, formas procesadas de  
 propéptidos de foenixina humanos, fragmentos de propéptidos de foenixina nativos o péptidos de foenixina  
 sintetizados químicamente, purificados y aislados.

20 4. Anticuerpo que se une a un péptido fénix que consiste en uno o más de entre un polipéptido que consiste en la  
 SEQ. ID No.: 7, la SEQ. ID No.: 8, la SEQ. ID No.: 9, la SEQ. ID No.: 10, la SEQ. ID No.: 11, la SEQ. ID No.: 12, la  
 SEQ. ID No.: 13, la SEQ. ID No.: 14, la SEQ. ID No.: 15, la SEQ. ID No.: 16, la SEQ. ID No.: 17, la SEQ. ID No.: 18,  
 la SEQ. ID No.: 19, la SEQ. ID No.: 20, la SEQ. ID No.: 21, la SEQ. ID No.: 22, la SEQ. ID No.: 23, la SEQ. ID No.: 24,  
 la SEQ. ID No.: 25, la SEQ. ID No.: 26, la SEQ. ID No.: 27, la SEQ. ID No.: 28, la SEQ. ID No.: 29, la SEQ. ID  
 No.: 30, la SEQ. ID No.: 31, la SEQ. ID No.: 32, la SEQ. ID No.: 33, la SEQ. ID No.: 34, la SEQ. ID No.: 35, la SEQ.  
 ID No.: 36, la SEQ. ID No.: 37, la SEQ. ID No.: 38, la SEQ. ID No.: 39, la SEQ. ID No.: 40, la SEQ. ID No.: 41, la  
 25 SEQ. ID No.: 42, la SEQ. ID No.: 43, la SEQ. ID No.: 44, la SEQ. ID No.: 45, la SEQ. ID No.: 46, la SEQ. ID No.: 47,  
 la SEQ. ID No.: 48, la SEQ. ID No.: 49, la SEQ. ID No.: 50, la SEQ. ID No.: 51, la SEQ. ID No.: 52 o la SEQ. ID No.:  
 53.

30 5. Anticuerpo, según la reivindicación 4, en el que el anticuerpo puede ser policlonal o monoclonal.

6. Kit para la detección de un péptido de foenixina, que consiste en uno o más de entre: el polipéptido que consiste  
 en la SEQ. ID No.: 7, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 8, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.:  
 9, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 10, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 11, el polipéptido  
 que consiste en la SEQ. ID No.: 12, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 13, el polipéptido que consiste en  
 la SEQ. ID No.: 14, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 15, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.:  
 35 16, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 17, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 18, el  
 polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 19, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 20, el polipéptido que  
 consiste en la SEQ. ID No.: 21, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 22, el polipéptido que consiste en la  
 SEQ. ID No.: 23, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 24, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 25,  
 40 el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 26, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 27, el polipéptido  
 que consiste en la SEQ. ID No.: 28, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 29, el polipéptido que consiste en  
 la SEQ. ID No.: 30, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 31, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.:  
 32, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 33, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 34, el  
 polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 35, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 36, el polipéptido que  
 45 consiste en la SEQ. ID No.: 37, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 38, el polipéptido que consiste en la  
 SEQ. ID No.: 39, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 40, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 41,  
 el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 42, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 43, el polipéptido  
 que consiste en la SEQ. ID No.: 44, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 45, el polipéptido que consiste en  
 la SEQ. ID No.: 46, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 47, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.:  
 50 48, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 49, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 50, el  
 polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 51, el polipéptido que consiste en la SEQ. ID No.: 52 y el polipéptido que  
 consiste en la SEQ. ID No.: 53, y anticuerpos generados frente a uno o más péptidos de foenixina.

Met-Val-Lys-Glu-Val-Trp-Arg-Val-Leu-Arg-Glu-Glu-Pro-Gly-Arg-  
 1                   5                   10                   15  
 Arg-Lys-Glu-Ser-Arg-Gln-Asn-Arg-Ala-Arg-Gly-Asn-Arg-Val-Gln-  
 16                   20                   25                   30  
 Gln-Asn-Ser-Ser-Asn-Leu-Asn-Pro-Thr-Pro-Ala-Pro-Gly-Pro-His-  
 31                   35                   40                   45  
 Ser-Thr-Glu-Ser-Arg-Gly-Arg-Arg-Ala-Gly-Ser-Glu-Ala-Pro-  
 46                   50                   55                   60  
 Pro-Arg-Pro-Gly-Ser-Glu-Ser-Leu-Ser-Thr-Ser-Ser-Glu-Arg-Gly-  
 61                   65                   70                   75  
 His-Gly-Pro-Ala-Val-Gly-Asn-Leu-Val-Ser-Glu-Ser-Ala-Gly-Arg-  
 76                   80                   85                   90  
 Ser-Ala-Gly-Gln-Gly-Ser-Pro-Gly-Pro-Asp-Ala-Met-Ser-Arg-Asn-  
 91                   95                   100                   105  
 Leu-Arg-Thr-Ala-Leu-Ile-Phe-Gly-Gly-Phe-Ile-Ser-Leu-Ile-Gly-  
 106                   110                   115                   120  
 Ala-Ala-Phe-Tyr-Pro-Ile-Tyr-Phe-Arg-Pro-Leu-Met-Arg-Leu-Glu-  
 121                   125                   130                   135  
 Glu-Tyr-Lys-Lys-Glu-Gln-Ala-Ile-Asn-Arg-Ala-Gly-Ile-Val-Gln-  
 136                   140                   145                   150  
 Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-  
 151                   155                   160                   165  
 Gly-Arg-Lys  
 166                   168  
 (SEQ ID NO.:1)

FIG. 1

Ala-Gly-Ile-Val-Gln-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe  
 1                   5                   10                   15                   20  
 (SEQ ID NO.:2) **FIG. 2**

Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-Gly  
 (SEQ. ID NO.: 3) **FIG. 3**

Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe  
 (SEQ. ID NO.: 4) **FIG. 4**

Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-Gly  
 (SEQ. ID NO.: 5) **FIG. 5**

Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe  
 (SEQ. ID NO.: 6) **FIG. 6**

Ala-Gly-Ile-Val-Gln-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH2  
 (SEQ. ID NO.: 7) **FIG. 7**

Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH2  
 (SEQ. ID NO.: 8) **FIG. 8**

Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH2  
 (SEQ. ID NO.: 9) **FIG. 9**

pGlu-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH2  
 (SEQ. ID NO.: 10) **FIG. 10**

Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH2  
 (SEQ. ID NO.: 11) **FIG. 11**

pGlu-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 12)

**FIG. 12**

Ala-Gly-Ile-Val-Gln-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NHCH3  
(SEQ. ID NO.: 13)

**FIG. 13**

Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NHCH3  
(SEQ. ID NO.: 14)

**FIG. 14**

Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NHCH3  
(SEQ. ID NO.: 15)

**FIG. 15**

pGlu-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NHCH3  
(SEQ. ID NO.: 16)

**FIG. 16**

Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NHCH3  
(SEQ. ID NO.: 17) **FIG. 17**

pGlu-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NHCH3  
(SEQ. ID NO.: 18) **FIG. 18**

Ala-Gly-Ile-Val-Gln-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-  
Phe-NHCH2CH3  
(SEQ. ID NO.: 19) **FIG. 19**

Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH CH2CH3  
(SEQ. ID NO.: 20) **FIG. 20**

Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH CH2CH3  
(SEQ. ID NO.: 21) **FIG. 21**



pGlu-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH  
CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
(SEQ. ID NO.: 22) **FIG. 22**

Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
(SEQ. ID NO.: 23) **FIG. 23**

pGlu-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
(SEQ. ID NO.: 24) **FIG. 24**

Asp-dVal-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH<sub>2</sub>  
(SEQ. ID NO.: 25) **FIG. 25**

Asp-Val-Gln-dPro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH<sub>2</sub>  
(SEQ. ID NO.: 26) **FIG. 26**

Asp-Val-Gln-Pro-dPro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 27) **FIG. 27**

Asp-Val-Gln-Pro-Pro-dAla-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 28) **FIG. 28**

Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-dLeu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 29) **FIG. 29**

Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-dVal-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 30) **FIG. 30**

Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-dTrp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 31) **FIG. 31**

Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-dPro-Phe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 32) **FIG. 32**

Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-dPhe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 33) **FIG. 33**

Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-dTic-NH2  
(SEQ. ID NO.: 34) **FIG. 34**

dAla-Gly-Ile-Val-Gln-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-  
Phe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 35) **FIG. 35**

Ala-dAla-Ile-Val-Gln-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-  
Phe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 36) **FIG. 36**

Ala-Gly-Ile-dVal-Gln-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 37) **FIG. 37**

Ala-Gly-Ile-Val-Gln-Glu-Asp-dVal-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 38) **FIG. 38**

Ala-Gly-Ile-Val-Gln-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-dSer-Asp-Pro-Phe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 39) **FIG. 39**

Ala-Gly-Ile-Val-Gln-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-dPro-Phe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 40) **FIG. 40**

Ala-Gly-Ile-Val-Gln-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-  
dPhe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 41) **FIG. 41**

Ac-Ala-Gly-Ile-Val-Gln-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-  
Pro-Phe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 42) **FIG. 42**

Ac-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 43) **FIG. 43**

Ac-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 44) **FIG. 44**

Fom-Ala-Gly-Ile-Val-Gln-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-  
Pro-Phe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 45) **FIG. 45**

Fom-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 46) **FIG. 46**

Fom-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Phe-NH2  
(SEQ. ID NO.: 47) **FIG. 47**

Ala-Gly-Ile-Val-Gln-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-  
Nap  
(SEQ. ID NO.: 48) **FIG. 48**

Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Nap  
(SEQ. ID NO.: 49) **FIG. 49**

Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Nap  
(SEQ. ID NO.: 50) **FIG. 50**

pGlu-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Nap  
(SEQ. ID NO.: 51) **FIG. 51**

Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Nap  
(SEQ. ID NO.: 52) **FIG. 52**

pGlu-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Nap  
(SEQ. ID NO.: 53) **FIG. 53**

Ala-Gly-Ile-Val-Gln-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-  
Trp  
(SEQ. ID NO.: 54) **FIG. 54**

Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Trp  
(SEQ. ID NO.: 55) **FIG. 55**



Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Trp  
(SEQ. ID NO.: 56) **FIG. 56**

pGlu-Glu-Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Trp  
(SEQ. ID NO.: 57) **FIG. 57**

Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Trp  
(SEQ. ID NO.: 58) **FIG. 58**

pGlu-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Trp-Ser-Asp-Pro-Trp  
(SEQ. ID NO.: 59) **FIG. 59**

Asp-Val-Gln-Pro-Pro-Gly-Leu-Lys-Val-Asp-dTrp-Ser-Asp-Pro-Trp  
(SEQ. ID NO.: 60) **FIG. 60**



FIG. 61

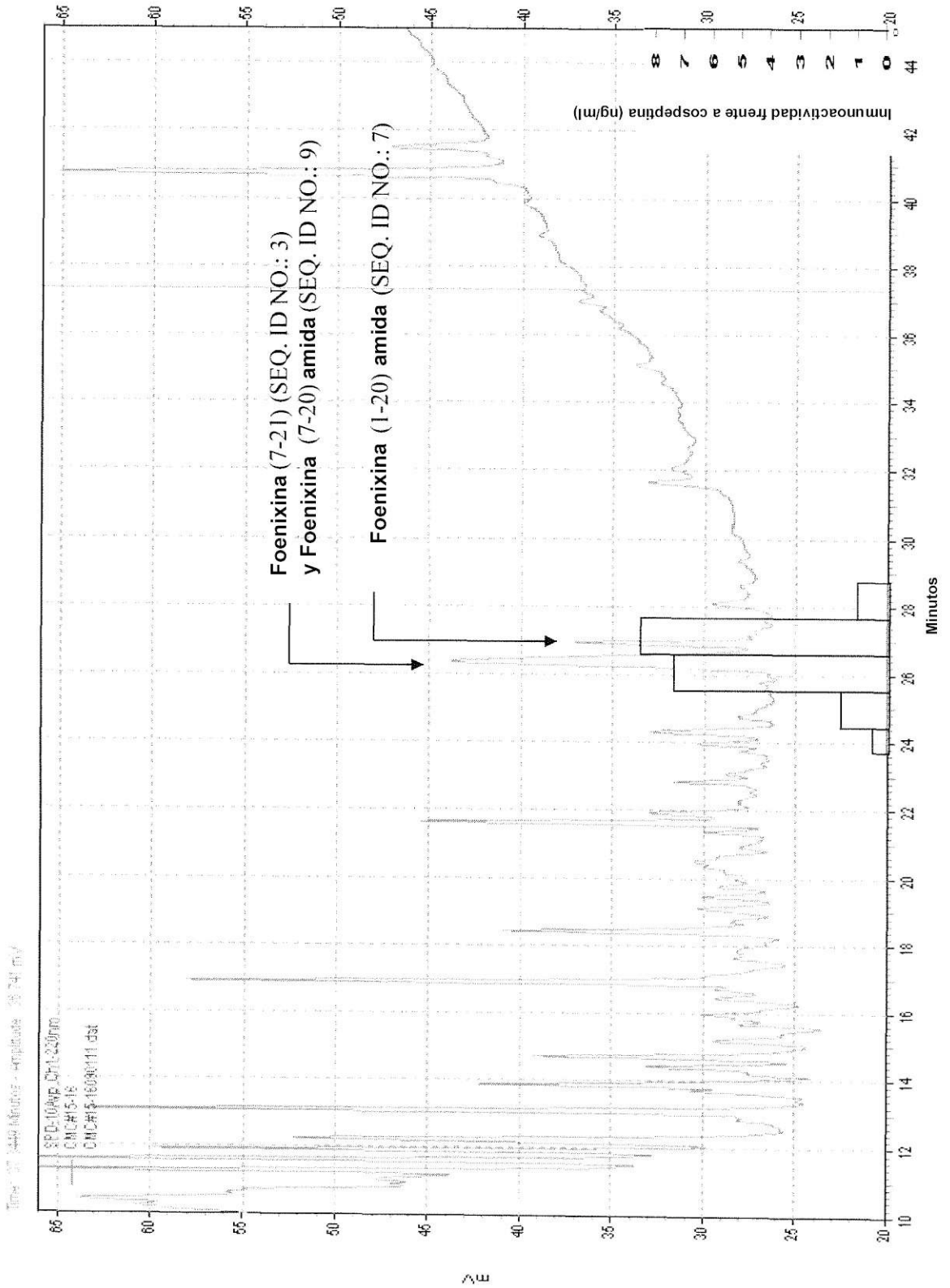
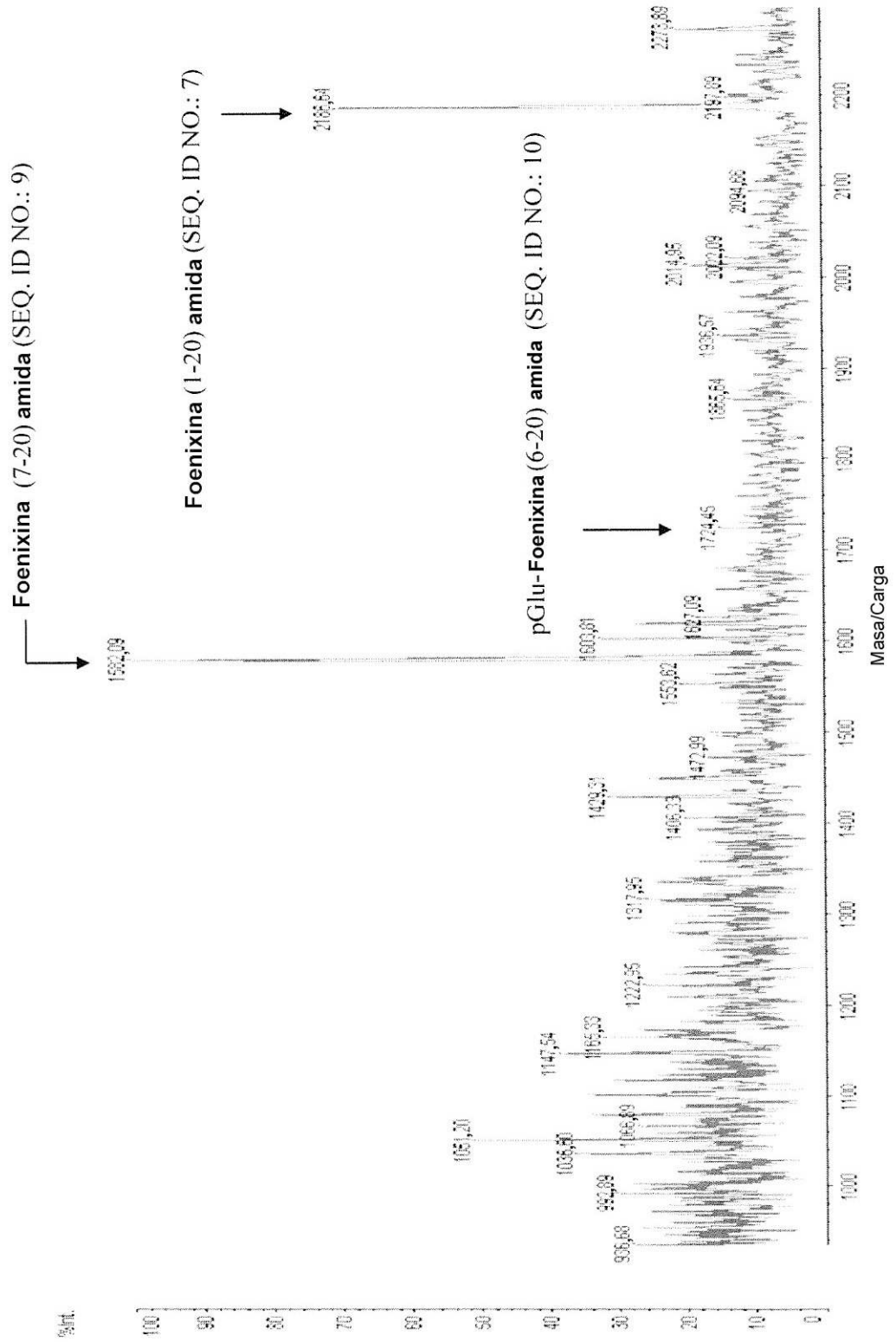
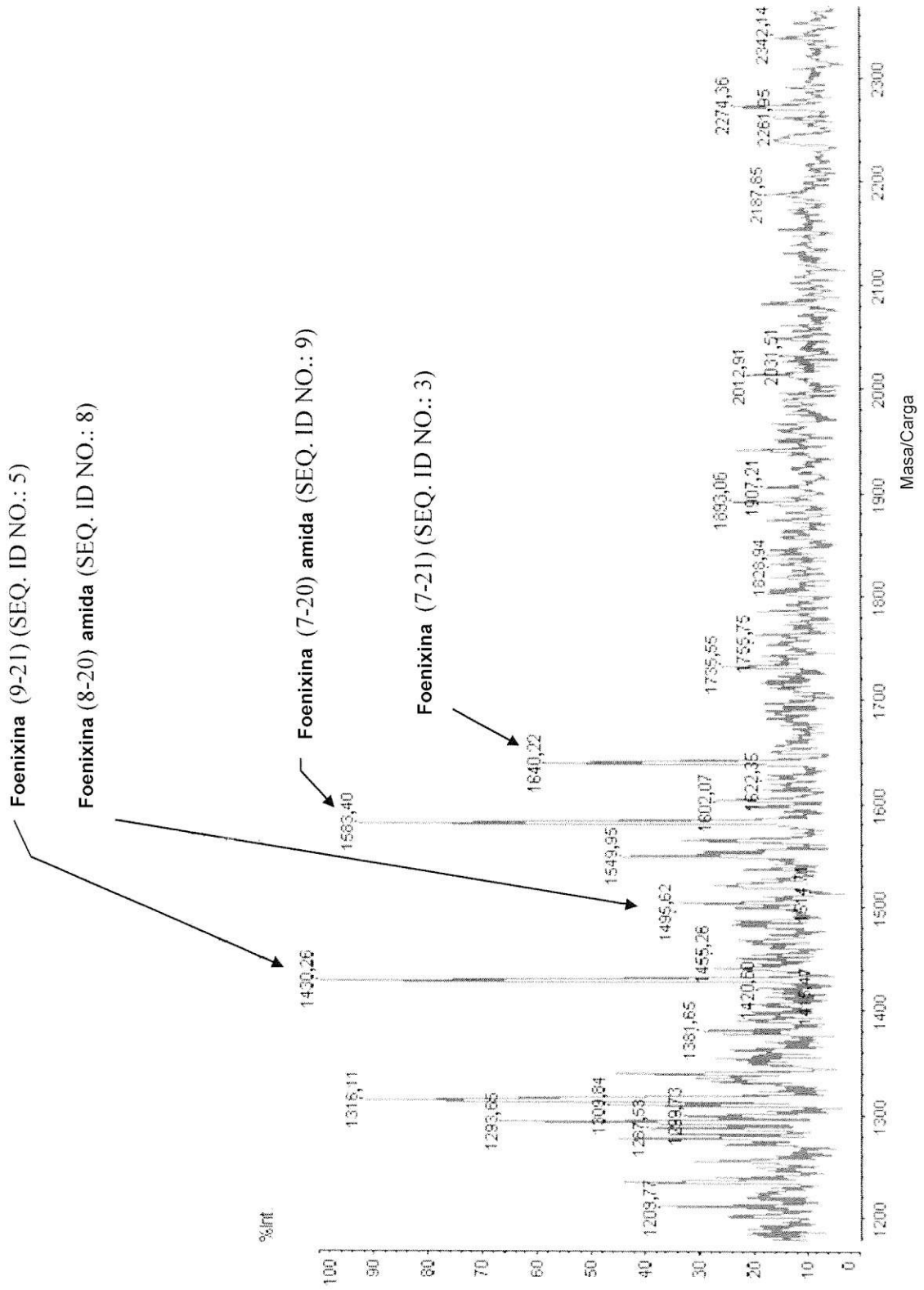
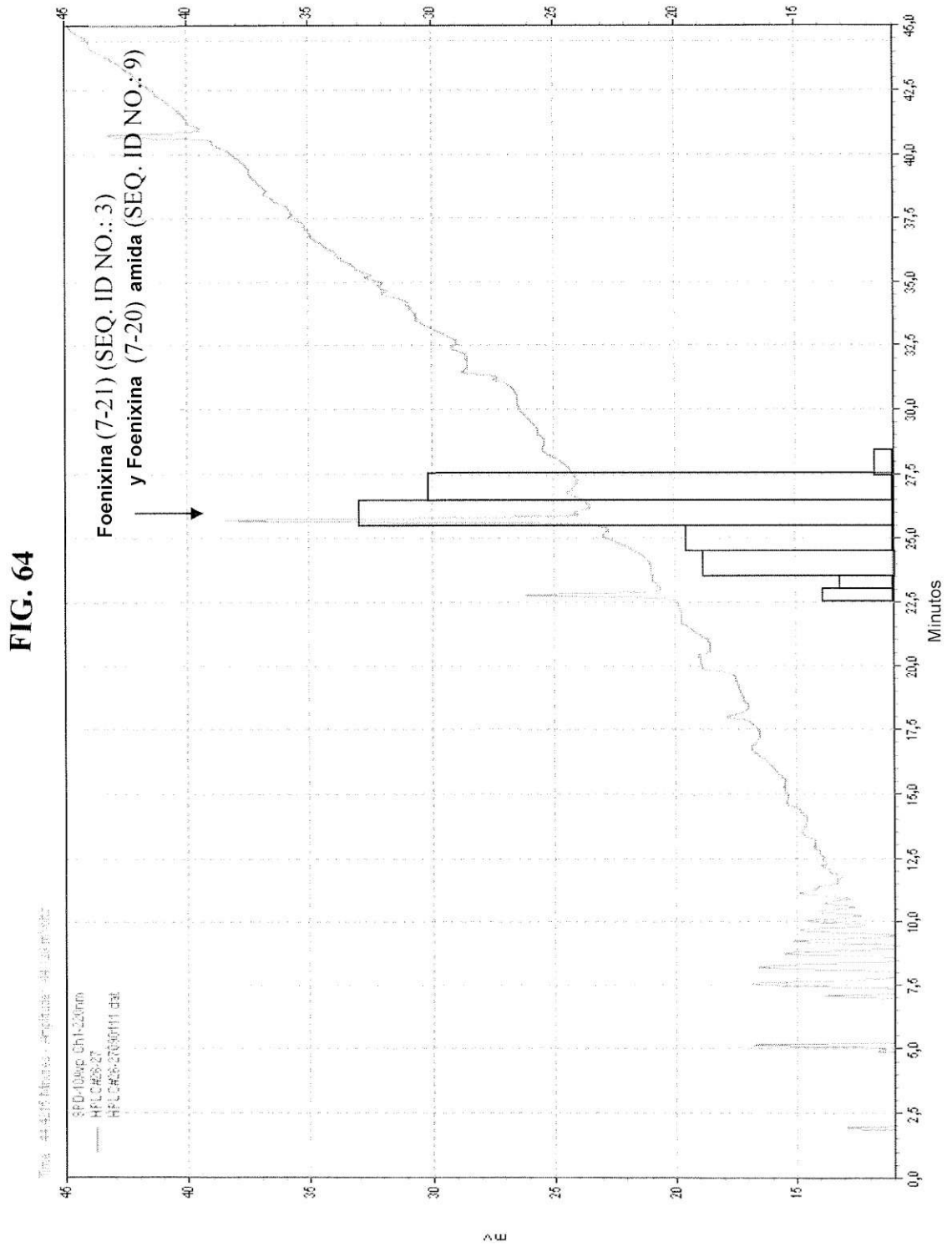


FIG. 62

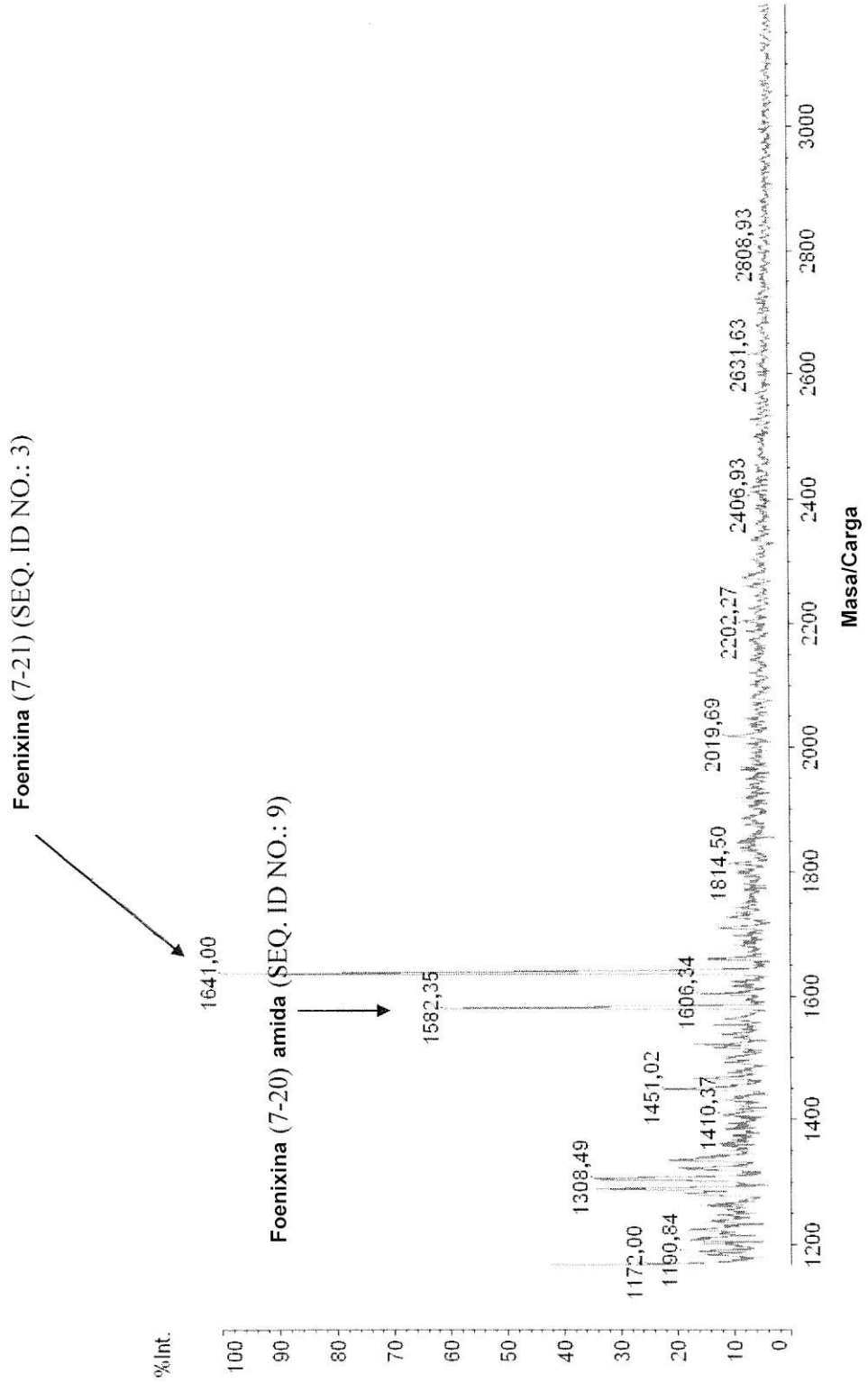


**FIG. 63**

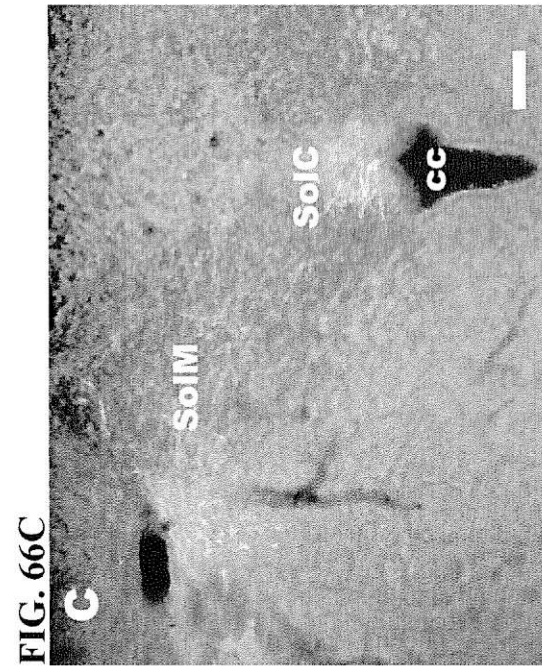
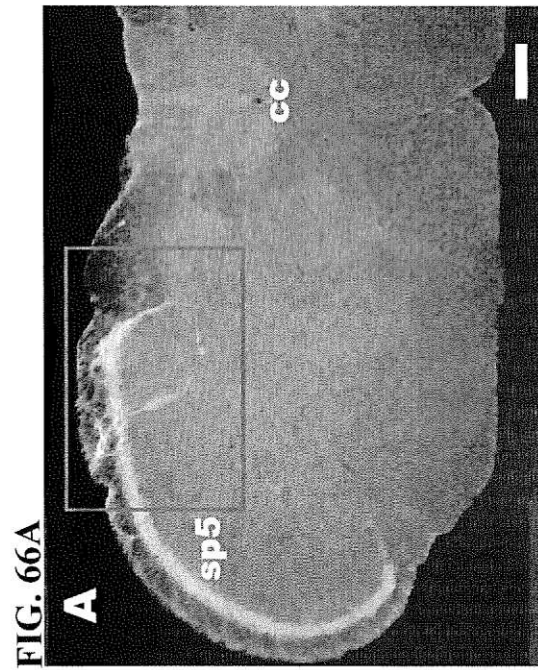
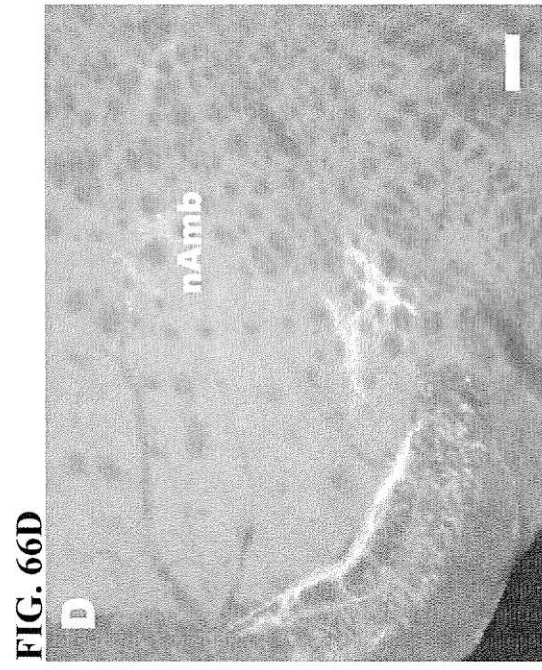
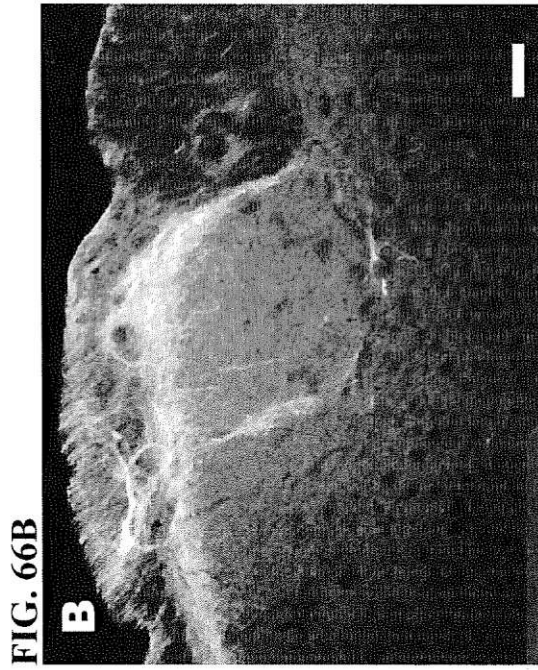




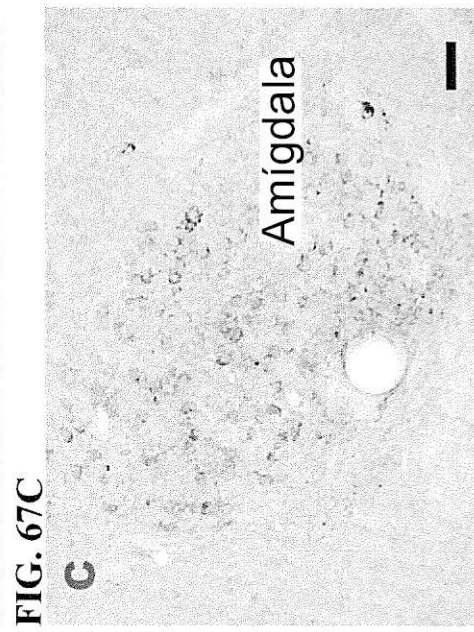
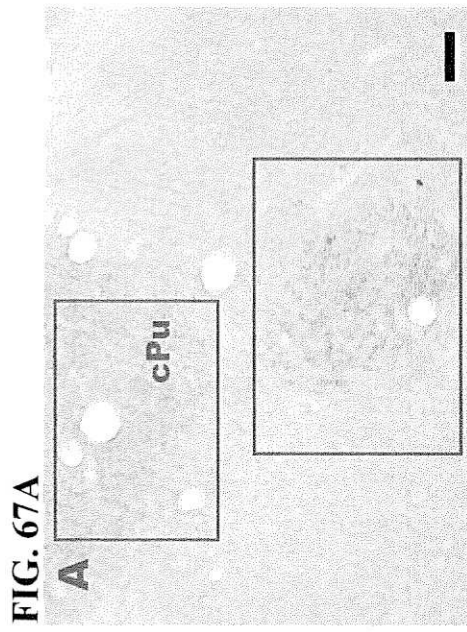
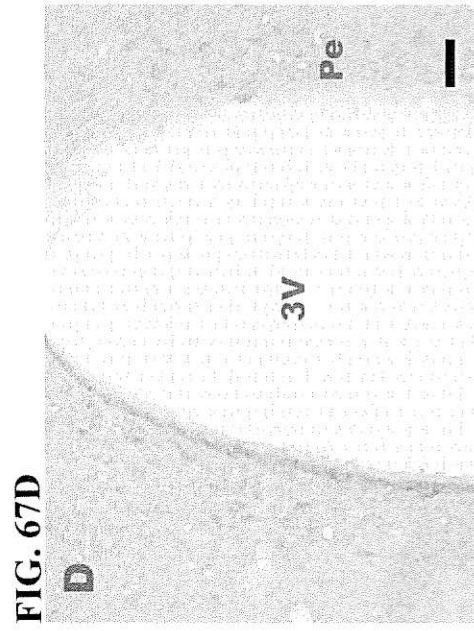
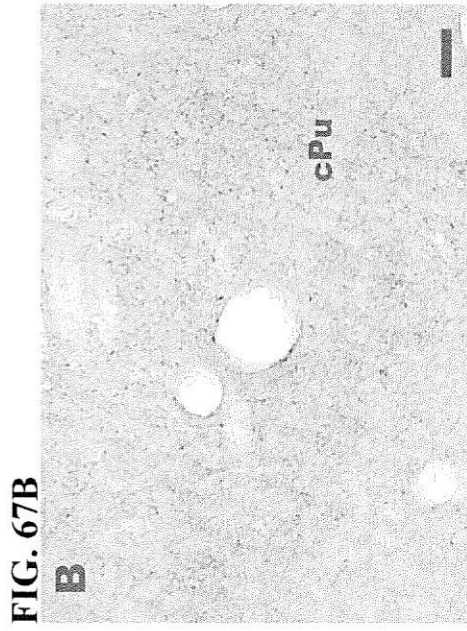
**FIG. 65**













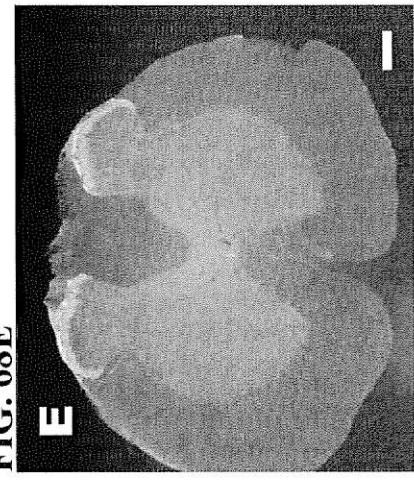
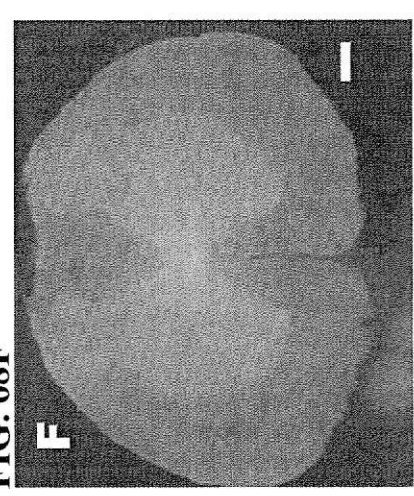
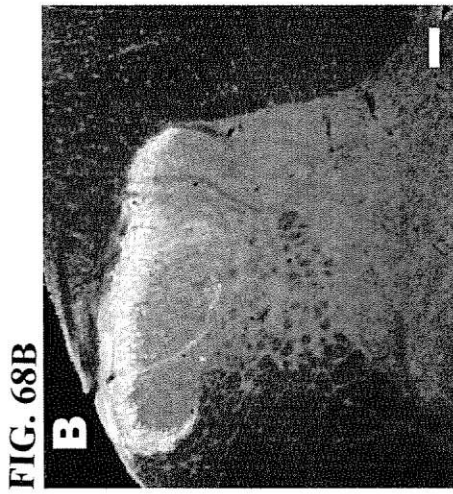
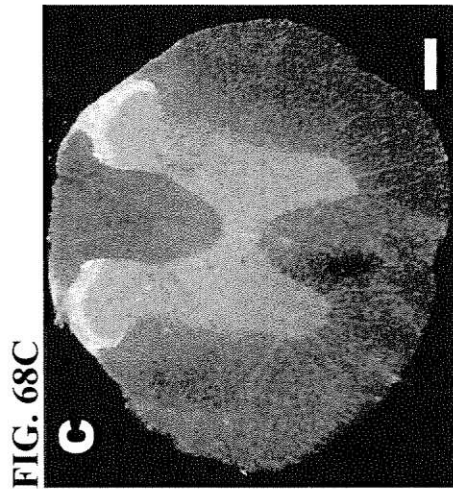
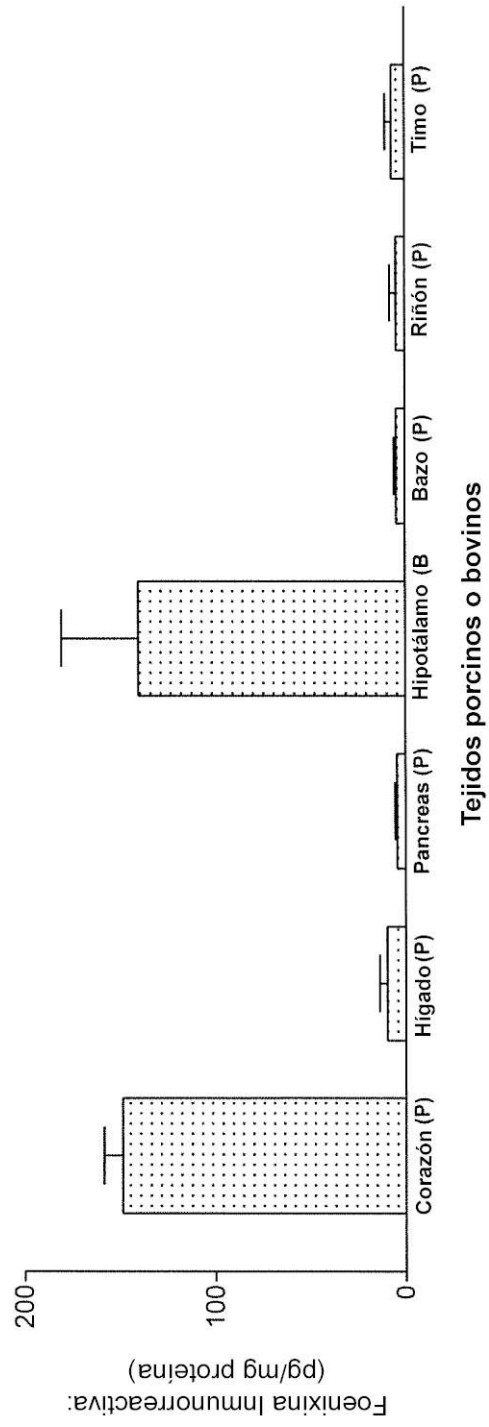
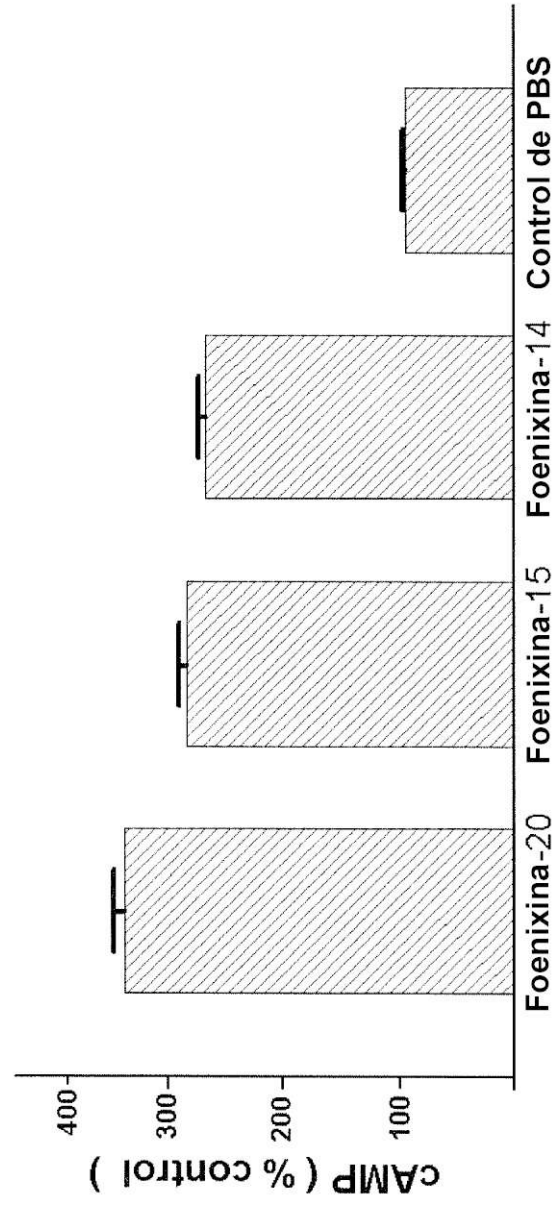




FIG. 69



**FIG. 70**



**FIG. 71**

Alineamiento de la foenixina (1-20) (en el recuadro), la foenixina (7-20) (en     ) y la foenixina (7-21) (en     ) entre diferentes especies de prepro-proteína

Humano	FGGFISLLIGA	AFYPIYFRPL	MRLEEYKKEQ	AINRAGIVQE	DVQPPGLKVV	SDPFFGRK (SEQ	ID NO. : 61)
Ratón	FGGFISMVGA	AFYPIYFRPL	LRLEEYQKEQ	AVNRAGIVQE	DVQPPGLKVV	SDPFFGRK (SEQ	ID NO. : 62)
Rata	FGGFISMVGA	AFYPIYFRPL	LRLEEYQKEQ	AVNRAGIVQE	DVQPPGLKVV	SDPFFGRK (SEQ	ID NO. : 63)
Cerdo	FGGFISLLIGA	AFYPIYFRPL	MRLEEYQKEQ	AINRAGVVQE	DVQPPGLKVV	SDPFFGRK (SEQ	ID NO. : 64)
Bovino	FGGFISLLIGA	AFYPIYFRPL	MRLEEYKKEQ	AINRAGIVQE	DVQPPGLKVV	SDPFFGRK (SEQ	ID NO. : 65)
Canis		AFYPIYFRPL	LLPEEYQKEQ	AVNRAGIIQE	DVQPPGLKVV	SDPFFGRK (SEQ	ID NO. : 66)

