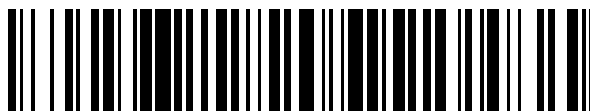


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 870**

51 Int. Cl.:

A61K 38/10 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61K 38/45 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2014 PCT/KR2014/003425**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014 WO14171792**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2014 E 14785692 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 2987497**

54 Título: **Composición para el tratamiento y prevención de lesión isquémica**

30 Prioridad:

19.04.2013 KR 20130043636

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.06.2019

73 Titular/es:

**GEMVAX & KAEL CO., LTD. (50.0%)
58, Techno 11-ro Yuseong-gu
Daejeon 305-510, KR y
KIM, SANG JAE (50.0%)**

72 Inventor/es:

KIM, SANG JAE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 716 870 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

Composición para el tratamiento y prevención de lesión isquémica

Campo técnico

5 La presente divulgación se refiere a una composición para el tratamiento y prevención de una lesión isquémica. Más particularmente, se refiere a una composición que contiene un péptido que procede de una telomerasa, que es eficaz en el tratamiento y prevención de una lesión isquémica.

Antecedentes de la técnica

10 Una lesión isquémica se refiere a una lesión tisular causada por la restricción en el suministro de sangre a órganos que requieren suministro de sangre tales como el corazón, cerebro, riñones, etc. (infarto de miocardio, infarto cerebral, infarto renal, etc.), lo que lleva a la disfunción de los órganos y una tasa de mortalidad aumentada. La lesión isquémica causa complicaciones fatales del corazón, cerebro, riñones, etc., aumenta el riesgo de rechazo grave en el trasplante de órganos y, a largo plazo, disminuye la tasa de supervivencia del órgano trasplantado.

15 Una insuficiencia del suministro de oxígeno debido a la isquemia induce una afección patológica conocida como hipoxia. Una isquemia prolongada e hipoxia puede llevar a la pérdida funcional de tejido e incluso a la muerte celular. Diversas afecciones patológicas iatrogénicas y espontáneas inducen isquemia e hipoxia. Ejemplos no limitantes incluyen enfermedad obstructiva vascular, trombosis coronaria, trombosis cerebrovascular, ruptura del aneurisma, hemorragia sistémica, lesión por aplastamiento, sepsis, quemadura cutánea grave, cirugía de ligadura vascular (por ejemplo, isquemia espinal seguida de cirugía de aneurisma toracoabdominal), derivación cardiopulmonar, trasplante de órgano, colapso cardiopulmonar (muerte cardíaca súbita), asfixia, etc.

20 En general, la isquemia e hipoxia causadas de este modo se tratan restituyendo el suministro de sangre y oxígeno a un nivel normal aumentando el suministro de oxígeno sistémico o retirando la causa de la oclusión vascular. Cuando se compara con la situación en la que la isquemia o la hipoxia es prolongada, se espera que se pueda obtener un resultado mejorado restaurando el suministro de sangre. Sin embargo, durante el restablecimiento de suministro de sangre y oxígeno, se puede inducir adicionalmente la muerte celular o pérdida funcional a parte de la lesión causada por la isquemia o hipoxia.

30 La lesión adicional inducida durante el restablecimiento de suministro de sangre y oxígeno se conoce como lesión por reperfusión. La lesión del tejido paradójico provocada por lesión por reperfusión parece ser similar a una afección inflamatoria aguda que resulta de la adherencia de células inflamatorias a los tejidos reperfundidos, la activación de las células inflamatorias y posterior generación de radicales libres (Granger y col. Ann. Rev. Physiol., 57, 311-332, (1995)]. La generación de radicales libres y otras biomoléculas citotóxicas dentro del tejido reperfundido puede inducir la muerte celular mediante desactivación de la trayectoria necrótica o apoptótica.

35 La lesión de tejido por reperfusión isquémica (RI) que se produce durante el trasplante de órgano en la el restablecimiento diferido de la función del órgano después del trasplante del órgano es, a menudo, un síntoma pronóstico no deseado en el mantenimiento de la función del órgano trasplantado a largo plazo debido a la respuesta del tejido inflamatorio. La inicial lesión por reperfusión isquémica que se produce incidentalmente con el trasplante de órganos, en particular, riñones, puede llevar al posterior fallo orgánico y rechazo de trasplante.

Recientemente, la lesión por reperfusión isquémica (LRI) renal se ha identificado recientemente como una de las respuestas inflamatorias agudas en las que están implicadas las células inflamatorias de tanto el sistema inmune innato como el sistema inmune adquirido.

40 Un colgajo se refiere a piel o tejido que se quita un sitio del cuerpo y se mueve a otro sitio, que incluye un vaso sanguíneo que permite la supervivencia del tejido. La cirugía de colgajo se usa para tejido blando perdido, herida crónica, etc. que no puede tratarse con, por ejemplo, un injerto de piel. Es un procedimiento quirúrgico el más frecuentemente usado en la cirugía plástica y reconstructiva. En particular, resulta ventajoso en que en la reconstrucción primaria es posible mediante el trasplante de diversos tejidos complejos que incluyen hueso, tendón, músculo, nervio, etc., permitiendo, de este modo, un rápido restablecimiento. En la cirugía de colgajo, la tasa de supervivencia del colgajo es muy importante en el tratamiento de lesión por reperfusión isquémica. Por consiguiente, un procedimiento de mejora estable de la tasa de supervivencia del colgajo será muy útil.

50 El documento WO 2009/025871 A1 se refiere a un mutante de telomerasa humana de longitud completa designado L980A/I987A hTERT que se describe para retrasar la progresión del ciclo celular y para hacer que la célula sea más sensible a factores de estrés oxidativo tales como reperfusión isquémica.

El documento US 2004/147465 A1 se refiere a agentes para mejorar la curación de heridas aumentando la actividad de la telomerasa en células epiteliales u otras cerca de la herida.

Como se ha descrito, no hay fácilmente disponible un procedimiento eficaz para tratar la lesión por reperfusión isquémica que se produce frecuentemente. Por lo tanto, sería valioso un procedimiento eficaz para prevenir y tratar

lesión por reperfusión isquémica.

Problema técnico

Los inventores de la presente divulgación se han esforzado en desarrollar una composición eficaz en el tratamiento y prevención de lesión por reperfusión isquémica y han completado la presente invención.

- 5 Los inventores de la presente divulgación han encontrado que un péptido derivado de una telomerasa puede tener un efecto excelente de tratamiento y prevención de lesión por reperfusión isquémica.

La presente divulgación se dirige a proporcionar una composición eficaz en el tratamiento y prevención de lesión por reperfusión isquémica.

Solución técnica

- 10 La presente invención se refiere a una composición para el tratamiento o prevención de una lesión isquémica, que comprende un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO 1 o un péptido que es un fragmento activo de la misma.

- 15 En una realización de ejemplo, la lesión isquémica puede estar provocada por uno o más seleccionado entre un grupo que consiste en lesión por reperfusión isquémica, vasculopatía, trombosis coronaria, trombosis cerebrovascular, ruptura del aneurisma, hemorragia sistémica, lesión por aplastamiento, sepsis, quemadura cutánea, cirugía de ligadura vascular, derivación cardiopulmonar, trasplante de órgano, colapso cardiopulmonar (muerte cardíaca súbita) y asfixia.

En una realización de ejemplo, la lesión isquémica puede estar provocada por una lesión por reperfusión isquémica.

- 20 En una realización de ejemplo, la lesión por reperfusión isquémica puede seleccionarse entre un grupo que consiste en lesión por reperfusión isquémica cerebrovascular, lesión por reperfusión isquémica renal, lesión por reperfusión isquémica hepática, cardiomiopatía por reperfusión isquémica, lesión cutánea por reperfusión isquémica, lesión por reperfusión isquémica gastrointestinal, lesión por reperfusión isquémica intestinal, lesión por reperfusión isquémica gástrica, lesión pulmonar por reperfusión isquémica, lesión por reperfusión isquémica pancreática, lesión musculoesquelética por reperfusión isquémica, lesión músculo abdominal por reperfusión isquémica, lesión de una
25 extremidad por reperfusión isquémica, colitis por reperfusión isquémica, lesión por reperfusión isquémica mesentérica y lesión por reperfusión isquémica asintomática.

En una realización de ejemplo, la lesión por reperfusión isquémica puede estar provocada por un trasplante de órgano.

En una realización de ejemplo, la lesión por reperfusión isquémica puede producirse en los riñones.

- 30 En una realización de ejemplo, la lesión por reperfusión isquémica puede producirse en un colgajo.

En una realización de ejemplo, el péptido puede proceder de una telomerasa humana.

En una realización de ejemplo, la composición puede ser una composición farmacéutica.

En una realización de ejemplo, la composición puede ser una composición alimentaria.

[Efectos ventajosos]

- 35 Un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO 1 o un péptido que es un fragmento activo de la misma tiene un efecto superior o tratamiento o prevención de una lesión isquémica. Por consiguiente, se puede usar eficazmente una composición que contiene el péptido para una lesión isquémica, particularmente, para una lesión por reperfusión isquémica por un trasplante de órgano, etc.

Breve descripción de los dibujos

- 40 La Fig. 1 muestra un resultado de medición de nitrógeno ureico en la sangre (BUN) y niveles de creatina 24 horas después de la reperfusión isquémica.

La Fig. 2 muestra un resultado de tinción de tejido renal con tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) 24 horas después de la reperfusión isquémica.

- 45 La Fig. 3 muestra un resultado de llevar a cabo una puntuación de lesión de tejido renal 24 horas después de la reperfusión isquémica.

La Fig. 4 muestra un resultado de tinción de tejido renal con tinción TUNEL 24 horas después de la reperfusión isquémica.

La Fig. 5 muestra un resultado de medición de células positivas de TUNEL teñidas con TUNEL 24 horas después de la reperfusión isquémica.

- 50 La Fig. 6 muestra un resultado de evaluación de la infiltración de células inmunes innatas mediante tinción

inmunohistológica de tejido renal con F4/80 (marcador de macrófagos) y Gr-1 (marcador de neutrófilos) 24 horas después de la reperfusión isquémica.

La Fig. 7 muestra un resultado de medición de células positivas en F4/80 (marcador de macrófagos) y Gr-1 (marcador de neutrófilos) en tejido renal 24 horas después de la reperfusión isquémica.

Las Fig. 8-10 muestran la secreción inhibida de citoquinas inflamatorias en tejido renal 24 horas después de la reperfusión isquémica. La Fig. 11 muestra un procedimiento de inducción de lesión de reperfusión isquémica para la evaluación de la tasa de supervivencia de colgajo.

La Fig. 12 muestra un resultado de medición de las tasas de supervivencia del colgado de un grupo tratado con PEP1 y un grupo tratado con solución salina 7 días después de la inducción de reperfusión isquémica.

La Fig. 13 muestra imágenes digitales obtenidas usando el programa ImageJ.

Mejor modo

La presente divulgación puede modificarse y realizarse de diversos modos. En lo sucesivo en el presente documento, la presente divulgación se describirá con mayor detalle mediante realizaciones ejemplares. Sin embargo, los siguientes ejemplos no pretenden limitar la presente divulgación. En su lugar, la presente divulgación puede cambiarse de formas varias basándose en las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse que la presente divulgación incluye cualquier cambio, equivalente o sustituto que entre dentro de la idea técnica y ámbito de la presente divulgación. En la descripción, los detalles de rasgos y técnicas bien conocidos pueden omitirse para evitar complicar innecesariamente las realizaciones presentadas.

Un telómero se conoce como una secuencia repetitiva de material genético que se encuentra en los extremos de cromosomas que evita que los cromosomas se dañen o fusionen sobre otros cromosomas. La longitud del telómero se acorta en cada división celular y, después de determinado número de división celular, la longitud del telómero se acorta extremadamente hasta el punto en el que la célula detiene su división y muere. Por otra parte, el alargamiento de telómeros se conoce por extender el tiempo de vida útil de una célula. Por ejemplo, las células cancerosas excretan una enzima denominada telomerasa, que previenen el acortamiento de telómeros, dando como resultado, de este modo, la proliferación de células cancerosas. Los inventores de la presente divulgación han identificado que un péptido derivado de una telomerasa es eficaz en el tratamiento y prevención de lesión por reperfusión isquémica y han completado la presente invención.

En una realización ejemplar de la presente divulgación, un péptido de SEQ ID NO 1 o un péptido que es un fragmento activo del péptido de la SEG ID NO 1 es un péptido procedente de telomerasa, específicamente, telomerasa humana (*Homo sapiens*).

La expresión "aminoácido" en el presente documento incluye no solo los 22 aminoácidos estándar que están integrados de forma natural en un péptido sino también los isómeros D y aminoácidos modificados. Por lo tanto, en una realización específica de la presente invención, un péptido en el presente documento incluye un péptido que tiene aminoácidos D. Por otra parte, un péptido puede incluir aminoácidos no estándar tales como aquellos que se han modificado post-translacionalmente. Ejemplos de modificación post-translacional incluyen fosforilación, glucosilación, acilación (incluida acetilación, miristoilación, plamitoilación), alquilación, carboxilación, hidroxilación, glicación, biotinilación, ubiquitinilación, modificación en propiedades químicas (por ejemplo, dimidación de retracción β , desamidación) y modificación estructural (por ejemplo, formación de puente de disulfuro). Asimismo, cambios de aminoácidos incluyen los cambios de aminoácidos que se producen debido a la reacción química durante el procedimiento de combinación con reticulares para la formación de un conjugado peptídico, tal como cambios en un grupo amino, grupo carboxilo o cadena lateral.

Un péptido desvelado en el presente documento puede ser un péptido de tipo silvestre que se ha identificado y aislado de fuentes naturales.

Otro tipo de variantes de aminoácidos de péptidos son aquellas que tienen un patrón cambiado se glicosilación peptídica. La expresión "cambiar" en el presente documento se refiere a la supresión de al menos un resto de carbohidrato que se encuentra en un péptido y/o la adición de al menos un resto glicosilado que no existe dentro de un péptido.

La glicosilación en péptidos está normalmente unida a N o unida a O. La expresión "unido a N" en el presente documento se refiere a que los restos de carbohidratos están unidos a la cadena lateral de restos de asparagina. Como secuencias tripeptídicas, la asparagina-Xserina y asparagina-Xtreonina (en la que la X es cualquier aminoácido excepto prolina) son una secuencia de reconocimiento para unir un resto de carbohidrato enzimáticamente a la cadena lateral de la asparagina. Por lo tanto, con la presencia de una de estas secuencias tripeptídicas en un polipéptido, se crean los sitios de glicosilación potenciales. "Glicosilación unida a O" se refiere a unir uno de N-acetilgalactosamina de azúcar, galactosa o xilosa a aminoácidos de hidroxilo. Los aminoácidos de hidroxilo son los más típicamente serina o treonina, aunque también se puede usar 5-hidroxi prolina o 5-hidroxi lisina.

En la presente divulgación, "lesión isquémica" se refiere a una lesión que aparece como un resultado de la restricción en suministro de sangre y, por lo tanto, insuficiencia de suministro de oxígeno a los órganos que requieren suministro de sangre tales como el corazón, cerebro, riñones, etc., que puede llevar a la disfunción de los

5 tejidos y muerte celular. La causa de una lesión isquémica incluye enfermedad vascular, trombosis coronaria, trombosis cerebrovascular, ruptura del aneurisma, hemorragia sistémica, lesión por aplastamiento, sepsis, quemadura cutánea grave, cirugía de ligadura vascular (por ejemplo, isquemia espinal durante cirugía de aneurisma toracoabdominal), derivación cardiopulmonar, trasplante de órgano, colapso cardiopulmonar (muerte cardíaca súbita), asfixia, etc., pero no se limita al mismo.

10 En la presente divulgación, la "lesión isquémica" también incluye lesión por reperfusión isquémica que puede producirse, por ejemplo, durante un trasplante de órgano. La lesión por reperfusión isquémica incluye lesión por reperfusión isquémica cerebrovascular, lesión por reperfusión isquémica renal, lesión por reperfusión isquémica hepática, cardiomiopatía por reperfusión isquémica, lesión cutánea por reperfusión isquémica, lesión por reperfusión isquémica gastrointestinal, lesión por reperfusión isquémica intestinal, lesión por reperfusión isquémica gástrica, lesión pulmonar por reperfusión isquémica, lesión por reperfusión isquémica pancreática, lesión musculoesquelética por reperfusión isquémica, lesión músculo abdominal por reperfusión isquémica, lesión de una extremidad por reperfusión isquémica, colitis por reperfusión isquémica, lesión por reperfusión isquémica mesentérica, lesión por reperfusión isquémica asintomática, etc., pero no se limita al mismo.

15 La lesión por reperfusión isquémica puede producirse frecuentemente durante el trasplante de un órgano. Por ejemplo, se conoce que la pérdida y disfunción funcional gradual de un riñón trasplantado está asociada con la lesión por reperfusión isquémica y la activación del sistema inmune innato por la lesión de tejido de reperfusión isquémica es una de las causas importantes.

20 El péptido que tiene la secuencia de la SEQ ID NO 1 o el péptido que es un fragmento activo del péptido que tiene la secuencia de la SEQ ID NO 1 son ventajosas por que muestran una elevada estabilidad *in vivo* debido a una baja toxicidad. El péptido de la SEQ ID NO 1 deriva de una telomerasa y consiste en 16 aminoácidos.

25 El péptido descrito en la SEW ID NO: 1 es el mismo que la siguiente tabla 1. El "nombre" en la Tabla 1 a continuación se usó para la distinción de péptidos. En una realización específica de la presente divulgación, el péptido que tiene la secuencia de la SEQ ID NO 1 o el péptido que es un fragmento del péptido que tiene la secuencia de la SEQ ID NO 1 se sintetiza seleccionando y sintetizando un péptido que se corresponde a la posición pertinente dentro de la telomerasa. SEQ ID NO: 2 la secuencia de aminoácidos de la telomerasa completa.

[TABLA 1]

SEQ ID No.	Nombre	POSICIÓN EN LA TELOMERASA	SECUENCIA	LONGITUD
1.	pep1	[611-626]	EARPALLTSRLRFIPK	16 aa
2.	Telomerasa	[1-1132]	MPRAPRCRAVRSLLRSHYR EVLPLATFVRRLLGPQGWRLV QRGDPAAFRALVAQCLVCVP WDARPPPAAPSFRQVSCCLK ELVARVLQRLCERGAKNVLA FGFALLDGARGGPPEAFTTS VRSYLPNTVTDALRGSGAW GLLLRRVGDDVLVHLLARCA LFVLVAPSCAYQVCGPPLYQ LGAATQARPPPHASGPRRR LGCERAWNHSVREAGVPLG	1132 aa

ES 2 716 870 T3

(continuación)

SEQ ID No.	Nombre	POSICIÓN EN LA TELOMERASA	SECUENCIA	LONGITUD
			LPAPGARRRGGASASRSLPLP KRPRRGAAPEPERTPVGQG SWAHPGRTRGSPDRGFCVV SPARPAEEATSLEGALSGTR HSHPSVGRQHHAGPPSTSR PPRPWDTPCPPVYAETKHFL YSSGDKEQLRPSFLLSSLRP SLTGARRLVETIFLGSRPWM PGTPRRLPRLPQRYWQMRP LFLELLGNHAQCPYGVLLKT HCPLRAAVTPAAGVCAREKP QGSVAAPEEEDTDPRLVQL LRQHSSPWQVYGFVRACLR RLVPPGLWGSRHNERRFLR NTKKFISLGKHAKLSLQELTW KMSVRDCAWLRRSPGVGCV PAAEHLREEILAKFLHWLM SVYVVELLRSFFYVTETTFQ KNRLFFYRKSVWSKLQSIGI RQHLKRVQLRELSAEVRQ HREARPALLTSRLRFIPKPDG LRPIVNMDYVVGARTFRREK RAERLTSRVKALFSVLNYER ARRPGLLGASVLGLDDIHRA	

(continuación)

SEQ ID No.	Nombre	POSICIÓN EN LA TELOMERASA	SECUENCIA	LONGITUD
			WRTFVLRVRAQDPPPELYFV KVDVTGAYDTIPQDRLTEVIA SIIKPQNTYCVRRYAVVQKAA HGHVRKAFKSHVSTLTDLQP YMRQFVAHLQETSPLRDAVV IEQSSSLNEASSGLFDVFLRF MCHHAVRIRGKSYVQCQGIP QGSILSTLLCSLCYGDMENK LFAGIRRDGLLLRLVDDFLLV TPHLTHAKTFLRTLVRGVPE YGCVVNLRKTVVNFVVEDEA LGGTAFVQMPAHGLFPWCG LLLDTRTLEVQSDYSSYART SIRASLTFNRGFKAGRNMRR KLFGVLRLLKCHSLFLDLQ VNSLQTVCTNIYKILLQAYR FHACVLQLPFHQVWKNPT FFLRVISDTASLCYSILKAKNA GMSLGAKGAAGPLPSEAVQ WLCHQAFLLKLTRHRVTYVP LLGSLRTAQTQLSRKLPGTTL TALEAAANPALPSDFKTILD	

En un aspecto, la presente divulgación proporciona a una composición para el tratamiento y prevención de una lesión isquémica, que contiene un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO 1 o un péptido que es un fragmento de la misma como principio activo.

5 En una realización de la presente divulgación, la composición puede contener de 0,1 µg/mg a 1 mg/mg, específicamente de 1 µg/mg a 0,5 mg/mg, más específicamente de 10 µg/mg a 0,1 mg/mg del péptido. Cuando el péptido está contenido en los intervalos anteriormente mencionados, puede satisfacerse tanto la seguridad como la estabilidad de la composición y los intervalos son adecuados en términos de rentabilidad.

En una realización de la presente divulgación, la composición puede tener aplicaciones con todos los animales

incluidos seres humanos, perro, pollos, cerdos, vaca, ovejas, cobayas y monos.

En una realización de ejemplo, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento y prevención de reperusión isquémica que contiene un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO 1 o un péptido que es un fragmento de la misma como un principio activo.

- 5 En una realización de la presente divulgación, la composición farmacéutica puede administrarse por vía oral, rectal, transdérmica, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, en la médula ósea, epidural o subcutánea.

10 Las formas de administración oral pueden ser, aunque no de forma limitativa, comprimidos, píldoras, cápsulas blandas y duras, gránulos, polvos, solución o emulsión. Las formas de administración no oral pueden ser, aunque no de forma limitativa, inyecciones, gota a gota, lociones, ungüentos, geles, cremas, suspensiones, emulsiones, supositorios, parches o aerosoles.

En una realización de la presente divulgación, la composición farmacéutica, si es necesario, puede contener aditivos, tales como diluyentes, excipientes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, tampones, dispersantes, tensioactivos, agentes colorantes, aromáticos o edulcorantes. En una realización de la presente divulgación la composición farmacéutica puede fabricarse mediante procedimientos convencionales de la industria en la técnica.

- 15 En una realización de la presente divulgación, la dosis del principio activo de la composición médica puede variar dependiendo de la edad, el sexo, peso, patología y estado del paciente, vía de administración u opinión del médico. La dosificación basándose en estos factores pueden determinarse dentro de los niveles de los expertos en la técnica y la dosis diaria, por ejemplo, puede ser, aunque no de forma limitativa, 0,1 µg / kg / día a 1 g / kg / día, específicamente 1 µg / kg / día a 10 mg / kg / día, más específicamente la de 10 µg / kg / día a 1 mg / kg / día, más
20 específicamente la de 50 µg / kg / día a 100 µg / kg / día. En una realización de la presente divulgación, la composición farmacéutica puede administrarse, aunque no de forma limitativa, de 1 a 3 veces al día.

En una realización de ejemplo, la presente divulgación proporciona a una composición alimentaria para el tratamiento y prevención de una lesión isquémica, que contiene un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO 1 o un péptido que es un fragmento de la misma como principio activo.

- 25 En una realización de la presente divulgación, la composición alimentaria no está limitada a formas específicas, pero, por ejemplo, puede ser comprimidos, gránulos, polvo, formas líquidas y sólidas. Cada forma puede conformarse con ingredientes comúnmente usados en la industria adecuadamente escogidos por los expertos en la técnica, además del principio activo y pueden producir un efecto sinérgico en combinación con otros ingredientes.

30 La decisión de la dosificación del principio activo anteriormente mencionado se encuentra dentro del nivel de los expertos en la técnica y la dosificación diaria, por ejemplo, puede ser de 1 µg / kg / día a 10 mg / kg / día, más específicamente la de 10 µg / kg / día a 1 mg / kg / día, más específicamente la de 50 µg / kg / día a 100 µg / kg / día, aunque no queda limitada a estos números y puede variar según la edad, estado de salud, complicaciones y otros diversos factores.

- 35 Las expresiones empleadas en el presente documento están previstas para que se usan para describir las realizaciones, no limitar la presente invención. Las expresiones sin números delante no son para limitar la cantidad sino para mostrar que pueden ser más de uno del término usado. Las expresiones "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" deben interpretarse de forma abierta (es decir, "que incluye pero no de forma limitante a").

40 Se usa la mención de un intervalo numérico en lugar de especificar números por separado dentro de un intervalo, a menos que se indique explícitamente, el intervalo debe interpretarse como si todos los números dentro del intervalo se describieran en el presente documento por separado. Los valores finales de todos los intervalos se incluyen en el intervalo y pueden combinarse independientemente.

- 45 Salvo que se indique otra cosa o claramente se contradiga en el contexto, todos los procedimientos mencionados en el presente documento pueden llevarse a cabo en un orden adecuado. El uso de cualquiera una y todas las realizaciones o del lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como", "como ~"), a menos que se incluya en las reivindicación, usa para describir más claramente la presente invención, no para limitar el ámbito de la presente invención. Cualquier lenguaje en el presente documento fuera de las reivindicaciones no debe interpretarse como una necesidad de la presente invención. A menos que se defina de otra manera, los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen significados que entienda comúnmente un experto en la materia a la que la presente invención pertenece.
50

55 Las realizaciones preferentes de la presente invención incluyen el mejor modo conocido para los inventores en llevar a cabo la presente invención. Las variaciones en las realizaciones preferentes pueden convertirse más claras para los expertos en la materia después de leer las afirmaciones anteriores. Los presentes inventores esperan que los expertos en la técnica puedan usar las variaciones de forma adecuada y la presente invención pueda llevarse a cabo de otros modos que los enumerados en el presente documento. Por tanto, la presente invención, como permite la normativa de patentes, incluye equivalentes, modificaciones y variaciones de la misma, de los puntos clave de la

invención especificados en las reivindicaciones adjuntas. Además, todas las posibles variaciones dentro de cualquier combinación de los componentes anteriormente mencionaos se incluyen en la presente invención, a menos que se indique expresamente lo contrario o se contradiga en el contexto.

5 En los siguientes ejemplos, el efecto de un péptido que tiene una secuencia de la SEQ ID NO 1 (PEP 1) de prevención y tratamiento de una lesión isquémica se investigó administrando el péptido a la porciones de lesión por reperfusión isquémica inducida por colgajos miocutáneos de rectus abdominis y confirmando el efecto de inhibición de la lesión renal y mejorando la supervivencia del colgajo.

10 En lo sucesivo en el presente documento, la presente divulgación se describirá en detalle mediante ejemplos y ejemplos experimentales. Sin embargo, los siguientes ejemplos y ejemplos experimentales son para fines ilustrativos solo y resultaran evidentes para los expertos en la técnica que el ámbito de la presente divulgación no queda limitado por los ejemplos y ejemplos experimentales.

Ejemplo 1: Síntesis de péptido

15 Se sintetizó el péptido de la SEQ ID NO: 1 de acuerdo con el procedimiento convencionalmente conocido de síntesis peptídica de fase sólida. Más específicamente, el péptido se sintetizó acoplamiento cada aminoácido desde el extremo C a través de síntesis peptídica de fase sólida de Fmoc, SPPS, usando ASP48S (Peptron, Inc., Daejeon ROK). Aquellos péptidos con su primer aminoácidos en el extremo C que se unían a una resina se usaron del siguiente modo:

20 Resina de NH₂-Lis(Boc)-2-cloro-Tritilo
Resina de NH₂-Ala-2-cloro-Tritilo
Resina de NH₂-Arg(Pbf)-2-cloro-Tritilo

Todos los aminoácidos para sintetizar el péptido se protegieron mediante Fmoc y el extremo N y los restos de aminoácidos de protegieron por Trt, Boc, t-Bu (t-butiléster), Pbf (2,2,4,6,7-pentametil dihidro-benzofuran-5-sulfonilo) que puede disolverse en un ácido. Ejemplos incluyen los siguientes:

25 Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Ahx-OH, ácido Trt-Mercaptoacético.

30 HBTU[2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetametilaminio hexafluorofosfato] / HOBt [N-Hidroxibenzotriazol] /NMM [4-Metilmorfolina] se usaron como los reactivos de acoplamiento. Se usó piperidina al 20 % de DMF para retirar Fmoc. Para retirar la protección de los restos o separar los péptidos sintetizados de la Resina, se usó cóctel de escisión [TFA (ácido trifluoroacético) /TIS (triisopropilsilano) / EDT (etanoditiol) / H₂O=92,5/2,5/2,5/2,5].

35 La síntesis peptídica se realizó usando fase sólida con armazón con la repetición de los siguientes procedimientos: empezando con la protección de aminoácidos, la reacción por separado de cada aminoácido, el lavado con disolventes y la desprotección. Cada péptido se sintetizó usando el armazón de fase sólida combinado con el inicio de los aminoácidos con la protección de aminoácidos, la reacción de los correspondientes aminoácidos por separado, el lavado con un disolvente y desprotección y repitiendo los procedimientos. Cuando se liberan de la resina, los péptidos sintetizados se purificaron mediante HPLC, se validaron mediante espectrometría de masas y se liofilizaron y se verificó para la síntesis mediante MS y a continuación se liofilizaron.

La pureza del péptido preparado se encontró que era del 95 % o superior mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

40 Se describen distintos procedimientos de síntesis peptídica como el que sigue basándose en el procedimiento de síntesis de PEP 1 que tiene la SEQ ID: NO. 1.

1) Acoplamiento

45 Se mezclaron juntos el aminoácido (8 equivalente) protegido con Resina de NH₂-Lis(Boc)-2-cloro-Tritilo y el agente de acoplamiento HBTU(8 equivalentes)/HOBt(8 equivalentes)/NMM(16 equivalentes) fusionados en DMF y se incubaron a temperatura ambiente (TA) durante 2 h. Tras la incubación, la mezcla de reacción se sometió a los lavados secuenciales de DMF, MeOH y DMF.

2) Desprotección de Fmoc

Se añadió piperidina en 20 % de DMF y se incubó a TA durante 5 minutos 2 veces, a continuación, se lavó secuencialmente con DMF, MeOH y DMF.

50 3) Fabricación de la estructura principal del péptido, Resina de NH₂-E(OtBu)-A-R(Pbf)-P-A-L-L-T(tBu)-S(tBu)-R(Pbf)L-R(Pbf)-F-I-P-K(Boc)-2-cloro-Tritilo) repitiendo las anteriormente mencionadas reacciones 1) y 2).

4) Escisión: Se añadió cóctel de escisión al péptido completamente sintetizado, separando, de este modo, el péptido sintetizado de la resina.

5) Se añadió éter de dietilo enfriado previamente en la mezcla obtenida y, a continuación, se usó centrifugación para precipitar el péptido agrupado.

6) Después de la purificación mediante Prep-HPLC, el peso molecular se confirmó mediante LC/MS y se liofilizó para producir una forma en polvo.

5 Ejemplo 2: Confirmación del efecto del PEP1 de inhibición de lesión renal en modelo de lesión por reperfusión isquémica renal

Ejemplo de ensayo 1: Inducción de reperfusión isquémica

Se estableció un modelo de ratón de lesión por reperfusión isquémica renal induciendo reperfusión isquémica pinzando bilateralmente pedículos renales durante 30 minutos y restableciendo el flujo sanguíneo 30 minutos después retirando las pinzas. Los grupos de ensayo se dividieron en un grupo administrado (PEP 1) y un grupo de control (PBS sin PEP 1) y un grupo con simulación (sin pinzamiento bilateral). Se inyectó por vía subcutánea PEP 1 en una concentración de 1000 nmol/kg 30 minutos antes y 12 horas después de la inducción de reperfusión isquémica.

Se usó un ratón C57BL/6 (8 semanas de edad; Charles River Laboratories, Wilmington, MA) para inducir la reperfusión isquémica renal. Después de bloquear el flujo sanguíneo pinzando los pedículos renales con fórceps vasculares e induciendo isquemia durante 28 minutos, se llevó a cabo la reperfusión.

Se diluyó el péptido PEP 1 en PBS a una concentración de 1000 nmol/kg y se inyectó intraperitonealmente (i.p.) dos veces 30 minutos antes y 12 horas después de la reperfusión isquémica. El ensayo se llevó a cabo para el grupo administrado (PEP 1), el grupo de control (PBS) y el grupo con simulación (sin reperfusión isquémica).

20 Ejemplo de ensayo 2: Efecto del PEP 1 en la prevención de fallo renal inducido por IRI

Se tomó sangre 24 horas después de la reperfusión isquémica y se midieron los niveles de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y creatina como marcadores de toxicidad. Se tomó tejido renal y se preparó en bloques de parafina para estudios inmunohistoquímicos e histológicos. Después, se extrajeron proteínas y se midieron los niveles de citoquinas. Las concentraciones de creatina y BUN se midieron usando un autoanizador (Technicon RA-1000; Bayer, Tarrytown, NY).

Como resultado, el grupo administrado con PEP 1 mostró niveles de BUN y creatina significativamente reducidos en comparación con el grupo de control de PBS (Fig. 1).

Ejemplo de ensayo 3: Efecto del PEP 1 en la prevención de lesión de tejido renal

Se tiñó tejido renal con tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) de acuerdo con el protocolo del fabricante Polysciences, Inc., Warrington, PA, USA) 24 horas después de la reperfusión isquémica. Después de la tinción, se evaluó la lesión del tejido renal mediante puntuación de lesión de tejido renal. El grupo administrado con PEP 1 mostró lesión de tejido renal notablemente reducida en comparación con el grupo de control de PBS (Fig. 2 y Fig. 3).

Ejemplo de ensayo 4: Efecto de inhibición de apoptosis renal

Se evaluó la apoptosis renal mediante tinción de tejido renal con tinción TUNEL 24 horas después de la reperfusión isquémica. Se tiñeron secciones de parafina renal con TUNEL usando un kit de tinción TUNEL (Roche Applied Science, Indianapolis, IN, EE.UU.).

Como resultado, el grupo administrado con PEP 1 mostró células positivas de TUNEL notablemente reducidas en comparación con el grupo de control de PBS, indicando que el PEP 1 inhibe la muerte celular del tejido renal (Fig. 4 y Fig. 5).

40 Ejemplo de ensayo 5: Efecto de inhibición de filtración de células inmunes innatas en tejido renal

Se evaluó la infiltración de células inmunes innatas mediante tinción inmunohistológica de tejido renal con F4/80 (marcador de macrófagos) y Gr-1 (marcador de neutrófilos) 24 horas después de la reperfusión isquémica. De manera específica, se usó anticuerpo específico a macrófagos (F4/80; Abcam, Cambridge, MA) para teñir inmunohistoquímicamente macrófagos y neutrófilos de infiltración en secciones de parafina.

El grupo administrado con PEP 1 mostró infiltración de macrófagos y neutrófilos notablemente reducida en tejido renal en comparación con el grupo de control de PBS (Fig. 6 y Fig. 7).

Ejemplo de ensayo 6: Efecto de inhibición de secreción de citoquinas inflamatorias

Se extrajo proteína de tejido renal 24 horas después de la reperfusión isquémica y se midieron los niveles de IL-6, MCP-1 y TNF- α de acuerdo con el procedimiento de matriz de perlas citométricas. Se adquirieron kits ELISA de IL-6, MCP-1, TNF- α de ratón de R&D Systems y se llevó a cabo el ensayo de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Como resultado, el grupo administrado con PEP 1 mostró niveles de IL-6 y MCP-1 significativamente reducido en comparación con el grupo de control de PBS, mientras que no se observó una diferencia significativa para TNF- α (Fig. 8-10).

5 Como se ha descrito anteriormente, el efecto del PEP 1 de prevención de lesión por reperfusión isquémica renal se evaluó sometiendo a ensayo fallo renal (BUN y creatina), lesión de tejido renal (lesión tubular), apoptosis renal, infiltración celular inmune y secreción de citoquinas en tejido renal.

10 El grupo de control de PBS mostró niveles de BUN y creatina aumentados y lesión de tejido renal aumentada en comparación con el grupo con simulación. En cambio, el grupo administrado con PEP 1 mostró niveles de BUN y creatina significativamente reducidos y lesión de tejido renal reducida y apoptosis renal en comparación con el grupo de control. Asimismo, el grupo administrado con PEP 1 mostró infiltración inhibida de células inflamatorias (neutrófilos y macrófagos) y secreción significativamente inhibida de citoquinas inflamatorias (interleuquina-6 y proteína-1 quimiotáctica de monocitos) en los riñones en comparación con el grupo de control de PBS.

Ejemplo 3: Efecto del PEP 1 de mejora de supervivencia del colgajo miocutáneo de rectus abdominis en modelo de lesión por reperfusión isquémica

15 **Ejemplo de ensayo 1: Inducción de reperfusión isquémica**

Se estableció un modelo de rata de lesión por reperfusión isquémica adquiriendo colgajos de piel de 5 cm x 5 cm del abdomen de ratas Sprague-Dawley (con un peso de 180-230 g), administrando PEP1 o solución salina, induciendo isquemia local mediante pinzamiento y, a continuación, restableciendo el flujo sanguíneo 7 horas después retirando las pinzas (véase Fig. 11).

20 Los grupos de ensayo se dividieron en un grupo administrado (PEP 1) y un grupo de control (PBS sin PEP 1) y un grupo con simulación (sin lesión por reperfusión isquémica inducida). Se inyectó intramuscularmente PEP 1 (10 mg/500 μ l) o PBS (500 μ l) 30 minutos antes y 1, 2, 3, 4, 5 y 7 días después de la inducción de la reperfusión isquémica.

Ejemplo de ensayo 2: Efecto del PEP1 de mejora de supervivencia de colgajo

25 Se midió la supervivencia de colgajo 7 días después de la inducción de reperfusión isquémica. La tasa de supervivencia de colgajo se midió mediante análisis de imágenes digitales usando el programa ImageJ.

Como resultado, la tasa de supervivencia de colgajo del grupo tratado con PBS fue del 34,69 % \pm 16,44 % y el grupo tratado con PEP1 mostró tasa de supervivencia de colgajo del 58,88 % \pm 11,44 % (véase Fig. 12). Se encontró una significancia estadística ($p < 0,05$) entre los grupos.

30 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> KAEL-GEMVAX CO., LTD. KIM, Sangjae

<120> COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LESIÓN POR ISQUEMIA

35 <130> OF14P065PCT

<160> 2

<170> PatentIn versión 3.2

<210> 1

<211> 16

40 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Glu Ala Arg Pro Ala Leu Leu Thr Ser Arg Leu Arg Phe Ile Pro Lys
1 5 10 15

45 <210> 2

<211> 1132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

ES 2 716 870 T3

Met Pro Arg Ala Pro Arg Cys Arg Ala Val Arg Ser Leu Leu Arg Ser
 1 5 10 15

His Tyr Arg Glu Val Leu Pro Leu Ala Thr Phe Val Arg Arg Leu Gly
 20 25 30

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

Ala Leu Val Ala Gln Cys Leu Val Cys Val Pro Trp Asp Ala Arg Pro
 50 55 60

Pro Pro Ala Ala Pro Ser Phe Arg Gln Val Ser Cys Leu Lys Glu Leu
 65 70 75 80

Val Ala Arg Val Leu Gln Arg Leu Cys Glu Arg Gly Ala Lys Asn Val
 85 90 95

Leu Ala Phe Gly Phe Ala Leu Leu Asp Gly Ala Arg Gly Gly Pro Pro
 100 105 110

Glu Ala Phe Thr Thr Ser Val Arg Ser Tyr Leu Pro Asn Thr Val Thr
 115 120 125

Asp Ala Leu Arg Gly Ser Gly Ala Trp Gly Leu Leu Leu Arg Arg Val
 130 135 140

Gly Asp Asp Val Leu Val His Leu Leu Ala Arg Cys Ala Leu Phe Val
 145 150 155 160

Leu Val Ala Pro Ser Cys Ala Tyr Gln Val Cys Gly Pro Pro Leu Tyr
 165 170 175

ES 2 716 870 T3

Gln Leu Gly Ala Ala Thr Gln Ala Arg Pro Pro Pro His Ala Ser Gly
180 185 190

Pro Arg Arg Arg Leu Gly Cys Glu Arg Ala Trp Asn His Ser Val Arg
195 200 205

Glu Ala Gly Val Pro Leu Gly Leu Pro Ala Pro Gly Ala Arg Arg Arg
210 215 220

Gly Gly Ser Ala Ser Arg Ser Leu Pro Leu Pro Lys Arg Pro Arg Arg
225 230 235 240

Gly Ala Ala Pro Glu Pro Glu Arg Thr Pro Val Gly Gln Gly Ser Trp
245 250 255

Ala His Pro Gly Arg Thr Arg Gly Pro Ser Asp Arg Gly Phe Cys Val
260 265 270

Val Ser Pro Ala Arg Pro Ala Glu Glu Ala Thr Ser Leu Glu Gly Ala
275 280 285

Leu Ser Gly Thr Arg His Ser His Pro Ser Val Gly Arg Gln His His
290 295 300

Ala Gly Pro Pro Ser Thr Ser Arg Pro Pro Arg Pro Trp Asp Thr Pro
305 310 315 320

Cys Pro Pro Val Tyr Ala Glu Thr Lys His Phe Leu Tyr Ser Ser Gly
325 330 335

Asp Lys Glu Gln Leu Arg Pro Ser Phe Leu Leu Ser Ser Leu Arg Pro
340 345 350

Ser Leu Thr Gly Ala Arg Arg Leu Val Glu Thr Ile Phe Leu Gly Ser
355 360 365

Arg Pro Trp Met Pro Gly Thr Pro Arg Arg Leu Pro Arg Leu Pro Gln
370 375 380

Arg Tyr Trp Gln Met Arg Pro Leu Phe Leu Glu Leu Leu Gly Asn His
385 390 395 400

Ala Gln Cys Pro Tyr Gly Val Leu Leu Lys Thr His Cys Pro Leu Arg
405 410 415

Ala Ala Val Thr Pro Ala Ala Gly Val Cys Ala Arg Glu Lys Pro Gln
420 425 430

Gly Ser Val Ala Ala Pro Glu Glu Glu Asp Thr Asp Pro Arg Arg Leu
435 440 445

Val Gln Leu Leu Arg Gln His Ser Ser Pro Trp Gln Val Tyr Gly Phe
450 455 460

Val Arg Ala Cys Leu Arg Arg Leu Val Pro Pro Gly Leu Trp Gly Ser
465 470 475 480

Arg His Asn Glu Arg Arg Phe Leu Arg Asn Thr Lys Lys Phe Ile Ser
485 490 495

Leu Gly Lys His Ala Lys Leu Ser Leu Gln Glu Leu Thr Trp Lys Met
500 505 510

ES 2 716 870 T3

Ser Val Arg Asp Cys Ala Trp Leu Arg Arg Ser Pro Gly Val Gly Cys
515 520 525

Val Pro Ala Ala Glu His Arg Leu Arg Glu Glu Ile Leu Ala Lys Phe
530 535 540

Leu His Trp Leu Met Ser Val Tyr Val Val Glu Leu Leu Arg Ser Phe
545 550 555 560

Phe Tyr Val Thr Glu Thr Thr Phe Gln Lys Asn Arg Leu Phe Phe Tyr
565 570 575

Arg Lys Ser Val Trp Ser Lys Leu Gln Ser Ile Gly Ile Arg Gln His
580 585 590

Leu Lys Arg Val Gln Leu Arg Glu Leu Ser Glu Ala Glu Val Arg Gln
595 600 605

His Arg Glu Ala Arg Pro Ala Leu Leu Thr Ser Arg Leu Arg Phe Ile
610 615 620

Pro Lys Pro Asp Gly Leu Arg Pro Ile Val Asn Met Asp Tyr Val Val
625 630 635 640

Gly Ala Arg Thr Phe Arg Arg Glu Lys Arg Ala Glu Arg Leu Thr Ser
645 650 655

Arg Val Lys Ala Leu Phe Ser Val Leu Asn Tyr Glu Arg Ala Arg Arg
660 665 670

Pro Gly Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Gly Leu Asp Asp Ile His Arg
675 680 685

Ala Trp Arg Thr Phe Val Leu Arg Val Arg Ala Gln Asp Pro Pro Pro
690 695 700

Glu Leu Tyr Phe Val Lys Val Asp Val Thr Gly Ala Tyr Asp Thr Ile
705 710 715 720

Pro Gln Asp Arg Leu Thr Glu Val Ile Ala Ser Ile Ile Lys Pro Gln
725 730 735

Asn Thr Tyr Cys Val Arg Arg Tyr Ala Val Val Gln Lys Ala Ala His
740 745 750

Gly His Val Arg Lys Ala Phe Lys Ser His Val Ser Thr Leu Thr Asp
755 760 765

Leu Gln Pro Tyr Met Arg Gln Phe Val Ala His Leu Gln Glu Thr Ser
770 775 780

Pro Leu Arg Asp Ala Val Val Ile Glu Gln Ser Ser Ser Leu Asn Glu
785 790 795 800

Ala Ser Ser Gly Leu Phe Asp Val Phe Leu Arg Phe Met Cys His His
805 810 815

Ala Val Arg Ile Arg Gly Lys Ser Tyr Val Gln Cys Gln Gly Ile Pro
820 825 830

Gln Gly Ser Ile Leu Ser Thr Leu Leu Cys Ser Leu Cys Tyr Gly Asp
835 840 845

ES 2 716 870 T3

Met Glu Asn Lys Leu Phe Ala Gly Ile Arg Arg Asp Gly Leu Leu Leu
850 855 860

Arg Leu Val Asp Asp Phe Leu Leu Val Thr Pro His Leu Thr His Ala
865 870 875 880

Lys Thr Phe Leu Arg Thr Leu Val Arg Gly Val Pro Glu Tyr Gly Cys
885 890 895

Val Val Asn Leu Arg Lys Thr Val Val Asn Phe Pro Val Glu Asp Glu
900 905 910

Ala Leu Gly Gly Thr Ala Phe Val Gln Met Pro Ala His Gly Leu Phe
915 920 925

Pro Trp Cys Gly Leu Leu Leu Asp Thr Arg Thr Leu Glu Val Gln Ser
930 935 940

Asp Tyr Ser Ser Tyr Ala Arg Thr Ser Ile Arg Ala Ser Leu Thr Phe
945 950 955 960

Asn Arg Gly Phe Lys Ala Gly Arg Asn Met Arg Arg Lys Leu Phe Gly
965 970 975

Val Leu Arg Leu Lys Cys His Ser Leu Phe Leu Asp Leu Gln Val Asn
980 985 990

Ser Leu Gln Thr Val Cys Thr Asn Ile Tyr Lys Ile Leu Leu Leu Gln
995 1000 1005

Ala Tyr Arg Phe His Ala Cys Val Leu Gln Leu Pro Phe His Gln Gln
1010 1015 1020

Val Trp Lys Asn Pro Thr Phe Phe Leu Arg Val Ile Ser Asp Thr Ala
1025 1030 1035 1040

Ser Leu Cys Tyr Ser Ile Leu Lys Ala Lys Asn Ala Gly Met Ser Leu
1045 1050 1055

Gly Ala Lys Gly Ala Ala Gly Pro Leu Pro Ser Glu Ala Val Gln Trp
1060 1065 1070

Leu Cys His Gln Ala Phe Leu Leu Lys Leu Thr Arg His Arg Val Thr
1075 1080 1085

Tyr Val Pro Leu Leu Gly Ser Leu Arg Thr Ala Gln Thr Gln Leu Ser
1090 1095 1100

Arg Lys Leu Pro Gly Thr Thr Leu Thr Ala Leu Glu Ala Ala Ala Asn
1105 1110 1115 1120

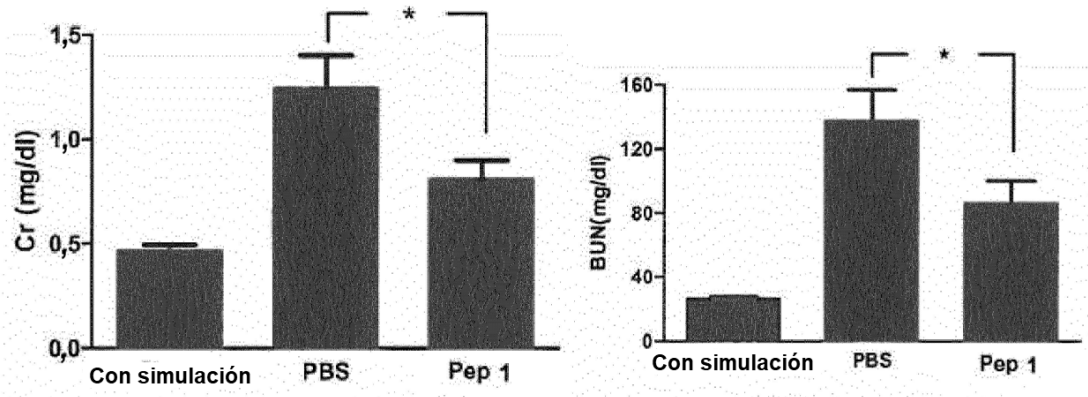
Pro Ala Leu Pro Ser Asp Phe Lys Thr Ile Leu Asp
1125 1130

REIVINDICACIONES

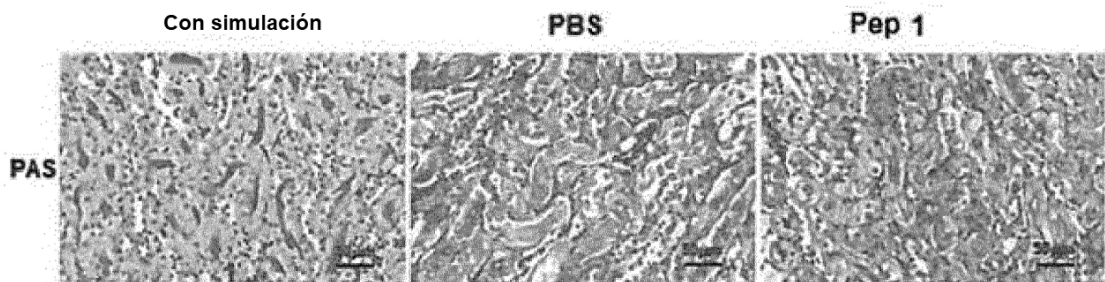
1. Una composición para su uso en el tratamiento o prevención de una lesión isquémica, que comprende un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 o un péptido que es un fragmento activo de la misma.
- 5 2. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el péptido tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1.
3. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la lesión isquémica está provocada por uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en lesión por reperfusión isquémica, vasculopatía, trombosis coronaria, trombosis cerebrovascular, ruptura del aneurisma, hemorragia sistémica, lesión por aplastamiento, sepsis, quemadura cutánea, cirugía de ligadura vascular, derivación cardiopulmonar, trasplante de órgano, colapso cardiopulmonar (muerte cardíaca súbita) y asfixia.
- 10 4. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la lesión isquémica está provocada por lesión por reperfusión isquémica.
5. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la lesión por reperfusión isquémica se selecciona entre el grupo que consiste en lesión por reperfusión isquémica cerebrovascular, lesión por reperfusión isquémica renal, lesión por reperfusión isquémica hepática, cardiomiopatía por reperfusión isquémica, lesión cutánea por reperfusión isquémica, lesión por reperfusión isquémica gastrointestinal, lesión por reperfusión isquémica intestinal, lesión por reperfusión isquémica gástrica, lesión pulmonar por reperfusión isquémica, lesión por reperfusión isquémica pancreática, lesión musculoesquelética por reperfusión isquémica, lesión músculo abdominal por reperfusión isquémica, lesión de una extremidad por reperfusión isquémica, colitis por reperfusión isquémica, lesión por reperfusión isquémica mesentérica y lesión por reperfusión isquémica asintomática.
- 15 6. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la lesión por reperfusión isquémica está causada por un trasplante de órgano.
7. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la lesión por reperfusión isquémica se produce en los riñones.
- 25 8. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la lesión por reperfusión isquémica se produce en un colgajo.
9. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la composición es para mejorar la tasa de supervivencia de un colgajo.
10. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el péptido procede de una telomerasa humana.
- 30 11. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la composición es una composición farmacéutica.
12. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la composición es una composición alimentaria.

35

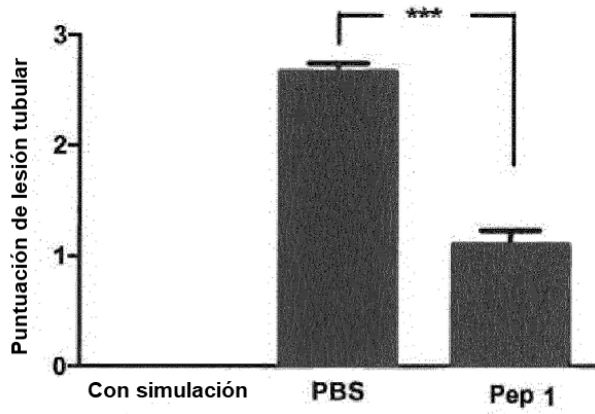
【Fig. 1】



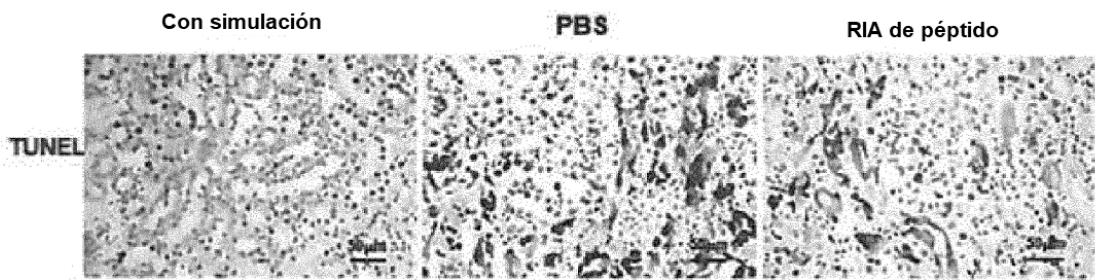
【Fig. 2】



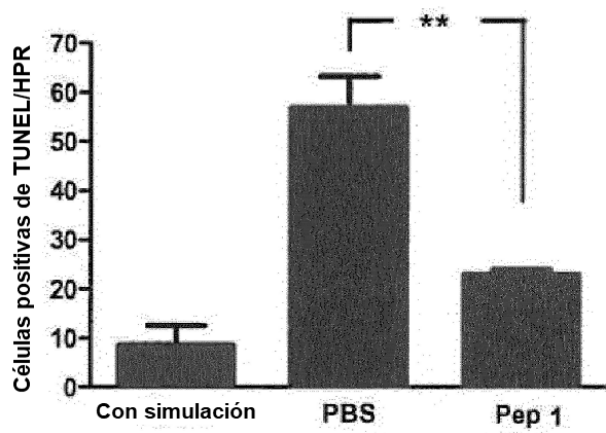
[Fig. 3]



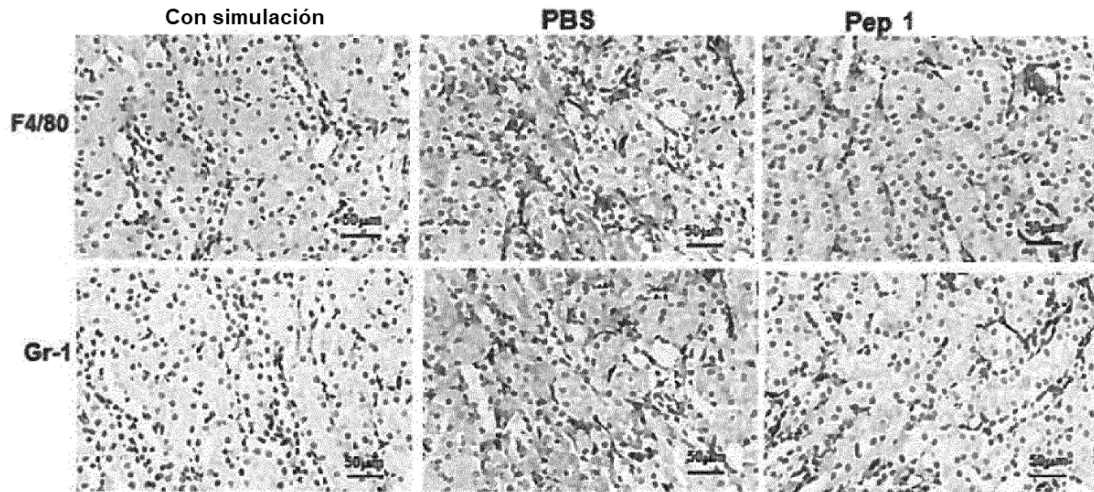
[Fig. 4]



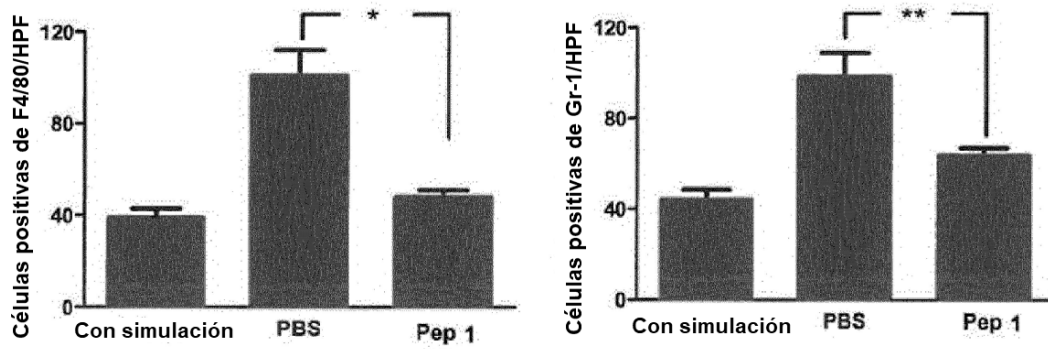
[Fig. 5]



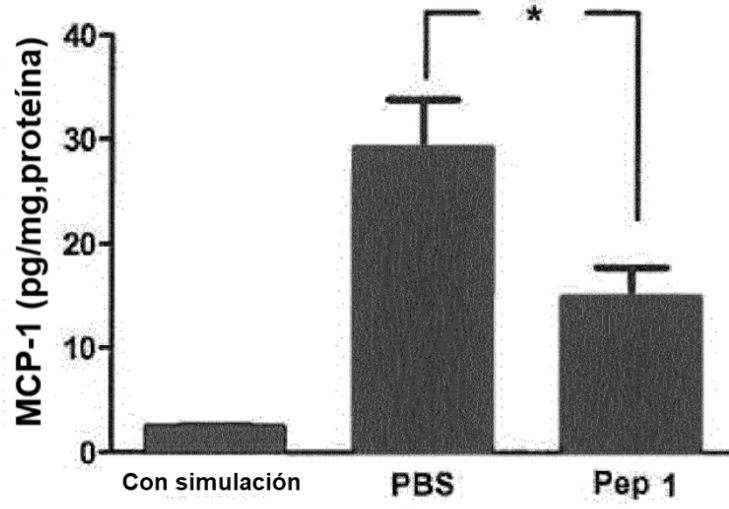
【Fig. 6】



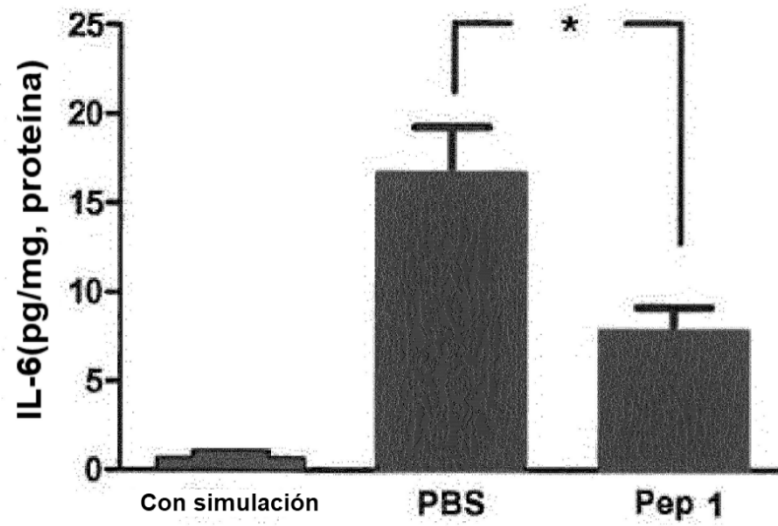
【Fig. 7】



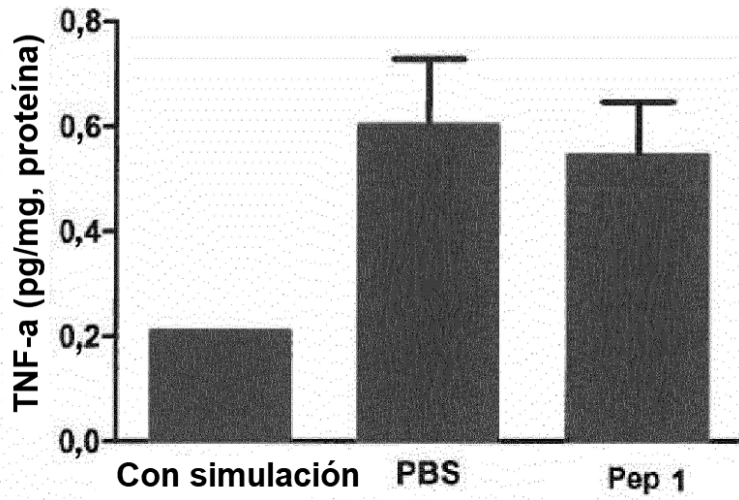
【Fig. 8】



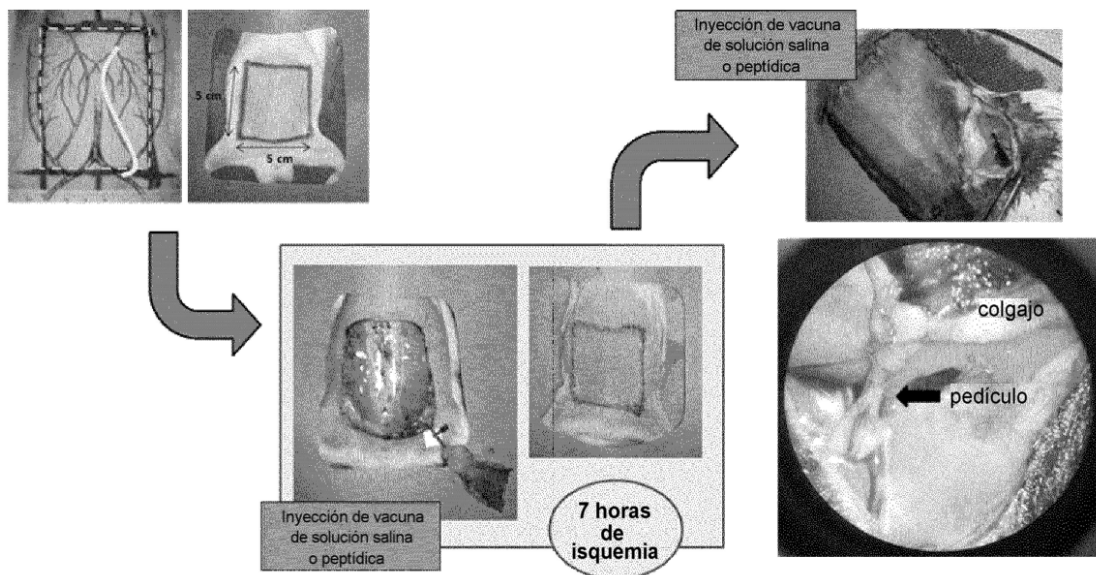
【Fig. 9】



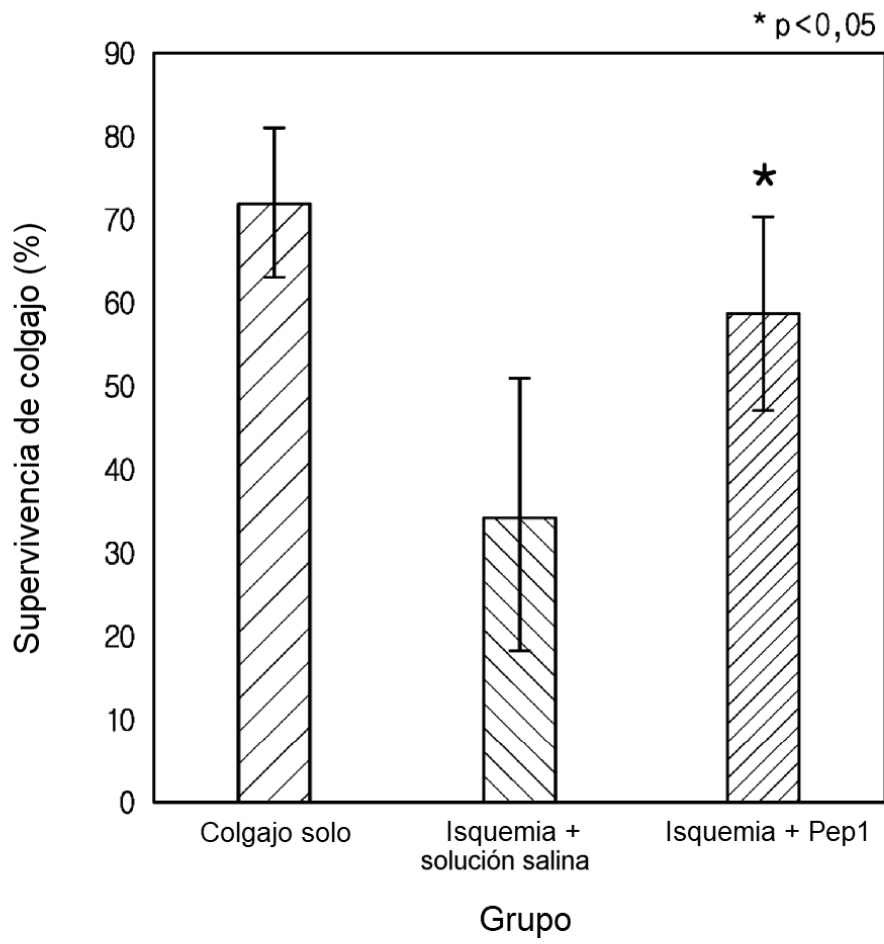
【Fig. 10】



【Fig. 11】



【Fig. 12】



【Fig. 13】

