

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 704**

51 Int. Cl.:

A61K 38/08	(2009.01)
A61K 38/10	(2006.01)
A61K 39/395	(2006.01)
A61P 17/00	(2006.01)
C07K 16/28	(2006.01)
C07K 7/06	(2006.01)
C07K 7/08	(2006.01)
C07K 16/30	(2006.01)
G01N 33/68	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2012 PCT/IB2012/051141**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2012 WO12127352**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2012 E 12710120 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 2688578**

54 Título: **Inhibidores de MIA (Actividad Inhibitoria de Melanoma) para la prevención y la curación del vitíligo**

30 Prioridad:

22.03.2011 IT RM20110134

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

12.11.2019

73 Titular/es:

**BORDIGNON, MATTEO (100.0%)
Via Comino 123
35126 Padova, IT**

72 Inventor/es:

BORDIGNON, MATTEO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 730 704 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

Inhibidores de MIA (Actividad Inhibitoria de Melanoma) para la prevención y la curación del vitiligo

La presente invención se refiere al campo de los productos farmacéuticos, en particular, preparaciones para la detección y la curación del vitiligo no segmentario.

5 **Antecedentes de la invención**

El vitiligo, también denominado vitiligo generalizado común, es un trastorno pigmentario adquirido de la piel y las membranas mucosas, y se caracteriza por máculas y parches despigmentados circunscritos. El vitiligo es una enfermedad progresiva en la que todos o algunos de los melanocitos de la piel afectada parecen ser destruidos de manera selectiva. El vitiligo afecta a 0,5 a 2% de la población mundial, y la edad media de inicio es de 20 años.

10 El vitiligo no segmentario es el subtipo más común de vitiligo. El vitiligo no segmentario es un trastorno de la pigmentación crónico adquirido caracterizado por manchas blancas, a menudo simétricas, que por lo general incrementan de tamaño a lo largo del tiempo, correspondiente a una pérdida sustancial del funcionamiento epidérmico y, algunas veces, de los melanocitos de los folículos pilosos (Taieb A., Picardo M.; Miembros de VETF. *The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. Pigment Cell Res.* 2007; 20:27 a 35).

A pesar de muchos estudios llevados a cabo sobre la piel con vitiligo, la patogénesis exacta de esta dermatosis aún no se ha aclarado y se han propuesto varios mecanismos patogénicos durante años, que implican la autoinmunidad, los metabolitos citotóxicos, los componentes neurales y genéticos; si bien no se ha formulado ningún modelo convincente describe la interacción de todos estos factores contribuyentes (Schallreuter K. U., Bahadoran P., Picardo M., *et al.*, *Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? Exp. Dermatol.* 2008; 17:139 a 140). Hasta el momento, dos características principales se pueden atribuir de manera inequívoca al vitiligo: histológicamente hay una falta de inflamación y clínicamente hay una asociación con otros trastornos autoinmunes. Recientemente, se ha sugerido que el mayor y posible factor predisponente primario en el desarrollo de vitiligo podría ser una adhesión defectuosa de los melanocitos y que, basándose en las observaciones *in vivo* e *in vitro* (Gauthier Y., Cario-Andre M., Lepreux S., Pain C., Taieb A. *Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. Br. J. Dermatol.* 2003; 148:95 a 101; Cario-Andre' M., Pain C., Gauthier Y., Taieb A. *The melanocytorrhagic hypothesis of vitiligo tested on pigmented, stressed, reconstructed epidermis. Pigment Cell. Res.* 2007; 20:385 a 393), el trauma mecánico y diversos factores de estrés químicos podrían representar los principales acontecimientos precipitantes. Esta teoría considera el vitiligo como una enfermedad provocada por el desprendimiento crónico y la melanocitorragia nombrada por la pérdida transepidérmica de melanocitos (Gauthier Y., Cario-Andre M., Lepreux S., Pain C., Taieb A. *Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. Br. J. Dermatol.* 2003; 148:95 a 101; Cario-Andre' M., Pain C., Gauthier Y., Taieb A. *The melanocytorrhagic hypothesis of vitiligo tested on pigmented, stressed, reconstructed epidermis. Pigment Cell. Res.* 2007; 20:385 a 393; Gauthier Y., Cario Andre M., Taieb A. *A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? Pigment Cell. Res.* 2003; 16:322 a 332), que sería la manera silenciosa por medio de la cual la piel con vitiligo elimina su pigmento.

Se pueden considerar varias terapias en el tratamiento del vitiligo (Sehgal V. N., Srivastava G. *Vitiligo treatment options: an evolving scenario. J. Dermatolog. Treat.* 2006; 17:262 a 275). Ninguna de las terapias individuales de vitiligo produce previsiblemente buenos resultados en todos los pacientes; la respuesta a la terapia individual es muy variable. Por lo general, el tratamiento debe ser individualizado, y los pacientes deben ser conscientes de los riesgos asociados con la terapia. Los tratamientos más comunes para el vitiligo no segmentario son:

- La fototerapia Ultravioleta B de Banda Estrecha (UVB-NB): ampliamente usada con buenos resultados clínicos, basados en tubos fluorescentes de banda estrecha con un espectro de emisión de 310 a 315 nm y una longitud de onda máxima de 311 nm. La frecuencia de tratamiento es de 2 a 3 veces por semana, pero nunca en días consecutivos. Este tratamiento se puede usar con seguridad en niños, mujeres embarazadas y mujeres en período de lactancia. Los efectos adversos a corto plazo incluyen el prurito y la xerosis. Los efectos adversos a largo plazo no están bien definidos dado que el potencial carcinogénico de UVB aún no se ha aclarado. La terapia logra los mejores resultados en parches vitiliginosos de la cara y el tronco; por lo general se consiguen resultados muy escasos en el vitiligo de las manos y los pies.
- La terapia con corticosteroides: los corticosteroides se usan por vía tópica, sistémica o intralesional; los esteroides tópicos se eligen a menudo primero para tratar el vitiligo localizado pero los resultados de la terapia se han reportado como un éxito moderado, en particular en pacientes con vitiligo localizado y/o un componente inflamatorio a su vitiligo, incluso si la inflamación es subclínica. El uso de esteroides tópicos, sistémicos o intralesionales puede tener efectos secundarios como la toxicidad (sistémica) o la atrofia cutánea (tópica o intralesional); además de que por lo general se consiguen resultados muy escasos en el vitiligo de las manos y los pies.
- Los inhibidores tópicos de la calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus): tacrolimus y pimecrolimus se podrían usar

con éxito para curar parches vitiliginosos de la cara y el cuello; recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por su sigla en inglés), estableció un "cuadro negro de advertencia" en los inhibidores tópicos de la calcineurina, debido a un riesgo teórico de la oncogénesis debido a la absorción sistémica trivial de estos agentes; además de que por lo general se consiguen resultados muy escasos en el vitíligo de las manos y los pies.

Existen alternativas quirúrgicas para el tratamiento de vitíligo; sin embargo, debido a la naturaleza que consume tiempo de las terapias quirúrgicas, estos regímenes de tratamiento están limitados al vitíligo segmentario o localizado.

Hasta el momento, de todos modos, ninguna de estas terapias podría alcanzar una completa repigmentación de las manchas de vitíligo en todos los pacientes.

El mecanismo preciso de acción de estas terapias aún es desconocido y se atribuye de manera genérica a su actividad inmunosupresora. Sin embargo, es notable que el incremento de la radiación UVB-NB $\alpha 5\beta 1$, la expresión de la integrina en los melanocitos después de la exposición (Neitmann M., Alexander M., Brinckmann J., Schlenke P., *Attachment and chemotaxis of melanocytes after ultraviolet irradiation in vitro. Br. J. Dermatol.* 1999; 141:794 a 801).

Un subgrupo particular de integrinas, llamado $\alpha 5\beta 1$, parece estar implicado en la adhesión de los melanocitos y en la terapia de vitíligo (Swope V. B., Supp A. P., Schwemberger S., Babcock G., Boyce S. *Increased expression of integrins and decreased apoptosis correlate with increased melanocyte retention in cultured skin substitutes. Pigment Cell. Res.* 2006; 19:424 a 433). Las interacciones entre los melanocitos y la membrana basal están mediadas por integrinas (Hara M., Yaar M., Tang A., Eller M. S., Reenstra W., Gilchrest B. A. *Role of integrins in melanocyte attachment and dendricity. J. Cell. Sci.* 1994; 107:2739 a 2748) y muchas de las terapias útiles en esta dermatosis parecen ser eficaces en la expresión de estas moléculas (Neitmann M., Alexander M., Brinckmann J., Schlenke P., Tronnier M. *Attachment and chemotaxis of melanocytes after ultraviolet irradiation in vitro. Br. J. Dermatol.* 1999; 141:794 a 801).

El desprendimiento activo y las integrinas $\alpha 5\beta 1$ son características muy interesantes también en otro y más grave trastorno melanocítico tal como el melanoma maligno. El melanoma maligno es el cáncer de piel más grave y su forma metastásica se asocia con el peor pronóstico (Thompson J. F., Scolyer R. A., Kefford R. F. *Cutaneous melanoma. Lancet* 2005; 365:687 a 701).

Recientemente, se ha sugerido que la diseminación metastásica del melanoma maligno (un tumor derivado de melanocitos) podría estar mediada por un desprendimiento activo de las células tumorales y que este desprendimiento puede ser provocado por una pequeña proteína secretada a partir de células de melanoma maligno llamada actividad inhibitoria de melanoma (MIA, por su sigla en inglés) (Bosserhoff A. K., Stoll R., Sleeman J. P., Bataille F., Buettner R., Holak T. A. *Active detachment involves inhibition of cell-matrix contacts of malignant melanoma cells by secretion of melanoma inhibitory activity. Lab Invest.* 2003; 83:1583 a 1594). Se ha demostrado que MIA interactúa con la integrina $\alpha 5\beta 1$ (Bauer R., Humphries M., Fassler R., Winklmeier A., Craig S. E., Bosserhoff A. K. *Regulation of integrin activity by MIA. J. Biol. Chem.* 2006; 281:11669 a 11677). De este modo, parece que las interacciones entre una proteína auto producido de melanocitos malignos (MIA) y una molécula de adhesión de auto-melanocito (integrina $\alpha 5\beta 1$) serían responsables de un desprendimiento activo de células de melanocitos neoplásicos en el melanoma maligno.

La Patente WO 03/64457 desvela péptidos, péptidos modificados y anticuerpo o fragmento de anticuerpo que inhibe la actividad de MIA y su uso para el tratamiento de tumores sólidos, leucemia y trastornos degenerativos.

El problema técnico de la presente invención es proporcionar compuestos que eviten los efectos secundarios de las terapias conocidas, tales como el prurito y la xerosis o atrofia cutánea, la toxicidad y la potencial carcinogénesis u oncogénesis.

Al mismo tiempo, es altamente deseable proporcionar compuestos que conduzcan a completar la repigmentación con independencia del área a tratar, para proporcionar de ese modo buenos resultados incluso en las manos y los pies, que por lo general se recuperan de manera escasa.

También hay una fuerte necesidad de agentes activos capaces de inhibir la aparición de la enfermedad en pacientes que son propensos a ella.

El mismo inventor de manera sorprendente e inesperada encontró que la proteína MIA está presente en los pacientes afectados por vitíligo y no en la gente normal, y que está involucrada en el mecanismo patogénico real que conduce a la formación de parches de vitíligo.

La presencia de MIA explica por qué una inflamación clínica clara carece de manchas de vitíligo. La separación de los melanocitos no activa la vía de la inflamación, dado que no hay necrosis celular o apoptosis cerca de la membrana basal.

Hoy en día, las terapias dirigidas no están disponibles para el vitíligo, dado que nunca ha sido encontrado una molécula objetivo.

Los inhibidores de MIA representan una terapia dirigida para el vitíligo no segmentario.

5 Debido a su unión específica a MIA, estas moléculas no plantean los efectos secundarios comúnmente reportados para las terapias actuales como la atrofia cutánea, el prurito, la toxicidad o el potencial oncogénico.

Por otra parte, la inhibición de MIA, por medio de la evitación de daños a los melanocitos lleva a repigmentación desafiante del área anatómica tratada, lo que de ese modo implementa el tratamiento de áreas difíciles tales como las manos y los pies.

10 Se dice que el sitio resistente a la terapia para el vitíligo, tales como las manos y los pies, es debido a la falta de depósito de melanocitos en estos sitios; los datos muestran una alta presencia de MIA contra los melanocitos de estos sitios, probablemente por la fricción continua de estas zonas. Los inhibidores de MIA, por medio de la eliminación de todas las moléculas de MIA, tratan con éxito estas áreas. Por lo tanto, los péptidos, los péptidos modificados y la inhibición de la actividad de MIA se pueden usar para el tratamiento de vitíligo no segmentario por medio de la inducción de la repigmentación.

15 Dichos compuestos también pueden ser útiles para la prevención de la aparición de manchas de vitíligo.

Dichos compuestos también se pueden usar para la fabricación de las terapias ya conocidas más eficaces. Por lo tanto, un objeto de la presente invención es el uso de al menos un péptido con la secuencia ID Núm. 1 al 49 para la prevención y la curación del vitíligo no segmentario.

20 En un objeto adicional de la presente invención, en dichos péptidos uno o más aminoácidos está sustituido por un aminoácido natural o un aminoácido no natural.

En un objeto adicional de la presente invención, el aminoácido no natural es un aminoácido natural modificado en el que la modificación es una sustitución de uno o más átomos con un grupo funcional que comprende de 1 a 12 átomos seleccionados de C, H, N, S, O, P, F, Cl, Br, I, Se. En un objeto adicional de la presente invención, los péptidos anteriores comprenden un aminoácido mineral o un aminoácido adicional se elimina.

25 En un objeto adicional de la presente invención, la modificación de aminoácido del péptido con la secuencia ID Núm. 1 al 49 significa glicosilación, acetilación, hidroxilación (hidroxiprolina), carboxilación (gamma-carboxiglutamato), fosforilación, alquilación, miristoilación (N-terminal), palmitoilación y prenilación), así como también aminoácidos no naturales, que incluyen, trans-3-metilprolina, 2,4-metanoprolina, cis-4-hidroxiprolina, trans-4-hidroxiprolina, N-metilglicina, alo-treonina, metiltreonina, hidroxietilcisteína, hidroxietilhomocisteína, nitroglutamina, homoglutamina, ácido pipécólico, terc-leucina, norvalina, 2-azafenilalanina, 3-azafenilalanina, 4-azafenilalanina, y 4-fluorofenilalanina.

30 Otras características de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada con referencia a los ejemplos experimentales y las hojas de dibujos adjuntas.

Breve descripción de las figuras

35 La figura 1 muestra el mecanismo de acción de la integrina alpha5beta1 y MIA en los melanocitos que provocan el vitíligo. En el panel A se muestra la adhesión normal de los melanocitos con la membrana basal, mediada por integrinas alpha5beta1. En el panel B se muestra un melanocito de vitíligo atacado por MIA, que se une a las integrinas alpha5beta1. En el panel C se muestra que, después de la unión de MIA con las integrinas alpha5beta1, la presencia de otros factores desencadenantes como el estrés oxidativo, el trauma físico o los autoanticuerpos conducen a un desprendimiento parcial del melanocito. En el panel D se muestra el desprendimiento completo de los melanocitos y la formación de parches vitiliginoso en la piel (melanocitorragia). En el panel E se muestra un fármaco anti-MIA que se une a MIA y la inactiva. En el panel F se muestra el melanocito vitiliginoso que mantiene la adhesión con la membrana basal incluso en presencia de factores precipitantes.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

45 En el sentido de la presente invención, vitíligo significa un trastorno pigmentario progresivo adquirido de la piel y las mucosas, caracterizado por máculas y parches despigmentados circunscritos.

En el sentido de la presente invención, un péptido inhibe la actividad de MIA por medio de la unión a MIA.

En el sentido de la presente invención, los aminoácidos naturales son los 20 aminoácidos que se producen en las proteínas y péptidos naturales.

50 En el sentido de la presente invención, los aminoácidos no naturales son aminoácidos no codificados genéticamente que ya sea se producen de manera natural o se sintetizan de manera química.

En el sentido de la presente invención, aminoácidos modificados significa aminoácidos modificados por glicosilación, acetilación, hidroxilación (hidroxiprolina), carboxilación (gamma-carboxiglutamato), fosforilación, alquilación, miristoilación (N-terminal), palmitoilación y prenilación.

5 El objeto de la presente invención es el uso de péptidos, péptidos modificados y anticuerpos o fragmentos de anticuerpo, que inhiben la actividad de MIA, para la prevención y la curación del vitíligo no segmentario.

Dichos péptidos que inhiben la actividad de MIA son:

- SEQ ID NO: 01 VPHIPPN
- SEQ ID NO: 02 MPPTQVS
- SEQ ID NO: 03 QMHPWPP
- 10 SEQ ID NO: 04 QPPFWQF
- SEQ ID NO: 05 TPPQGLA
- SEQ ID NO: 06 IPPYNTL
- SEQ ID NO: 07 AVRPAPL
- SEQ ID NO: 08 GAKPHPQ
- 15 SEQ ID NO: 09 QQLSPLP
- SEQ ID NO: 10 GPPSPV
- SEQ ID NO: 11 LPLTPLP
- SEQ ID NO: 12 QLNVNHQARADQ
- SEQ ID NO: 13 TSASTRPELHYP
- 20 SEQ ID NO: 14 TFLPHQMHPWPP
- SEQ ID NO: 15 VPHIPPNSMALT
- SEQ ID NO: 16 RLTLVLIMPAP
- (WO03064457; Stoll *et al.*, 30 2001, EMBO J. 20:340 a 349).
- SEQ ID NO: 17 YNLPKVSSNLSP
- 25 SEQ ID NO: 18 MPPTQVSKFRLI
- SEQ ID NO: 19 ANIDATPLFLRA
- SEQ ID NO: 20 LLRTTETLPM FL
- SEQ ID NO: 21 SALEPLV
- SEQ ID NO: 22 GSPTPNA
- 30 SEQ ID NO: 23 APSHATH
- SEQ ID NO: 24 TTVGHSD
- SEQ ID NO: 25 THFSTFT
- SEQ ID NO: 26 SLLLDTS
- SEQ ID NO: 27 SVAMKAHKPLL
- 35 SEQ ID NO: 28 NTIPGFASKSLD
- SEQ ID NO: 29 VSNYKFYSTTSS
- SEQ ID NO: 30 VSRHQSWHPHDL
- SEQ ID NO: 31 HLNILSTLWKYR

SEQ ID NO: 32 HNASPSWGSPVM

SEQ ID NO: 33 SHPWNAQRELSV

SEQ ID NO: 34 HHWPFWRTLPLS

SEQ ID NO: 35 WHTKFLPRYLPS

5 SEQ ID NO: 36 NNTSFTVVPSVP

SEQ ID NO: 37 SHLSTWKWWQNR

SEQ ID NO: 38 FHWHPRLWPLPS

SEQ ID NO: 39 WHWTYGWRPPAM

SEQ ID NO: 40 FHWRYPLPLPGQ

10 SEQ ID NO: 41 WHWPLFIPNTTA

SEQ ID NO: 42 WHNGIWWHYGVR

SEQ ID NO: 43 HHLNYLWPWTRV

SEQ ID NO: 44 FWHRWSTFPEQP

SEQ ID NO: 45 WHMSYFWTRPPQ

15 SEQ ID NO: 46 FHLNWPSRADYL

SEQ ID NO: 47 WHKNTNWPWRTL

SEQ ID NO: 48ALSPSQSHPVRS

SEQ ID NO: 49 GTQSTAIPAPTD

(WO03064457)

20 En los péptidos de ID 1 a 49 de uno o más aminoácidos se pueden sustituir por un aminoácido natural o no natural.

Los péptidos de ID 1 a 49 pueden comprender un aminoácido adicional o un aminoácido se elimina. Los péptidos de ID 1 a 49 pueden comprender al menos un aminoácido modificado por medio de glicosilación, acetilación, hidroxilación (hidroxiprolina), carboxilación (gamma-carboxiglutamato), fosforilación, alquilación, miristoilación (N-terminal), palmitoilación y prenilación), así como también los aminoácidos no naturales que incluyen, trans-3-metilprolina, 2,4-metanoprolina, cis-4-hidroxiprolina, trans-4-hidroxiprolina, N-metilglicina, alo-treonina, metiltreonina, hidroxietilcisteína, hidroxietilhomocisteína, nitroglutamina, homoglutamina, ácido pipercolico, terc-leucina, norvalina, 2-azafenilalanina, 3-azafenilalanina, 4-azafenilalanina, y 4-fluorofenilalanina.

25 La composición farmacéutica que comprende al menos uno de los péptidos anteriores y/o al menos uno de los anticuerpos anti-MIA anteriores solubilizados y/o vehículos por excipientes y/o diluyentes aceptables para uso farmacéutico son objetos adicionales de la presente invención.

30 Ejemplo

Diez muestras biópticas se recogieron de bordes de áreas lesionadas de pacientes con vitíligo no segmentario declarado, también se recogieron muestras de la piel control.

35 Se eligieron pieles pigmentadas macroscópicamente normales en la superficie volar del antebrazo de cinco sujetos sanos para los experimentos como controles de la muestra.

Todos los pacientes tenían un historial negativo de melanoma y se seleccionaron con exámenes de la piel de la ausencia de esta neoplasia cutánea.

Histopatología e Inmunohistoquímica

40 Se llevaron a cabo análisis macroscópicos y microscópicos en las muestras patológicas y normales. Todas las muestras fueron fijadas en formalina al 10% en 0,1 mol/L de tampón de fosfato (pH = 7,4), se deshidrataron en una serie de concentraciones crecientes de alcohol, y luego se incluyeron en parafina para microscopía de luz. Se tiñeron secciones de cuatro micrómetros de espesor con hematoxilina y eosina, Heidenheim modificado Azan-Mallory y se examinaron por medio de dos patólogos independientes.

Se llevó a cabo la tinción inmunohistoquímica con anticuerpos contra leucocitos (CD45 clon 2B11+PD7/6, dil. 1/200, Dako), linfocitos (CD43 clon DF-T1 dil.1/200: DAKO, CD45RO clon CLB-UCHL1dil: Monosan, CD20 clon L26 dil: 1/200 DAKO), y macrófagos (clon CD68 KP1 dil 1/200 DAKO).

5 Se prepararon secciones obtenidas de cada biopsia de piel, se trataron, y se tiñeron para inmunohistoquímica de acuerdo con procedimientos estándar.

Para la detección de premelanosomas y melanosomas maduros se usó anticuerpo policlonal de conejo S100 y HMB45 (clon HMB45 dil 1/100 DAKO).

10 Brevemente, los portaobjetos se trataron con peróxido de hidrógeno 0,3% en metanol para bloquear la actividad peroxidasa endógena, después se lavó con solución salina tamponada con fosfato y se incubaron en suero de caballo normal tamponado para evitar la unión no específica Ab. Las secciones se incubaron con los Abs primarios durante 1 hora a temperatura ambiente. Después del lavado, se aplicó un Ab secundario marcado con biotina, seguido por un conjugado de avidina-peroxidasa. Se usó diaminobencidina como cromógeno.

15 Se ensayaron dos anticuerpos en dos secciones secuenciales diferentes de los pacientes y los controles con integrina alpha5beta1 antihumana (Chemicon, por Millipore, MA, EE.UU. Clon JB 1/50), y la actividad inhibitoria de melanoma (MIA, Santa Cruz Biotechnology, CA, EE.UU., anticuerpo policlonal IgG dil: 1/20) y se visualizaron con diaminobenzidina peroxidasa (DAB). La inmunotinción doble para ilustrar la co-localización de la proteína MIA con deslizamientos de integrina alpha5beta1 se llevó a cabo de manera simultánea en la misma sección con una técnica de inmunotinción secuencial con integrina alpha5beta1 antihumana y la actividad inhibitoria de melanoma y la visualización del resultado con isotiocianato fluoresceína anti-ratón o anti-conejo o anticuerpos secundarios conjugados con rodamina (Chemicon, por Millipore, MA, EE.UU.). Los núcleos se tiñeron con TO-PRO 3 (Invitrogen, Molecular Probes; distribuido por Invitrogen, Milán, Italia).

Se tomaron microfotografías con un microscopio confocal de escáner láser TCS-SL (Leica, Wetzlar, Alemania).

Resultados

25 Nueve de cada diez de las muestras biópticas fueron positivas para MIA (Tabla 1). La única muestra de negativa de MIA derivó de un paciente que sufría de vitiligo segmentario, mientras que todas las otras muestras positivas de MIA derivaron de pacientes que sufrían de vitiligo no segmentario. Todas las muestras de piel usadas como control fueron negativas para la presencia de MIA.

El anticuerpo anti-alpha5beta1 se co-localizaba perfectamente con anticuerpo anti-MIA y esta función cuando está presente también en melanocitos ya separados de la membrana basal y se encontró en la epidermis superior.

30

Tabla I

Número de paciente	Sexo	Edad	Tipo de vitiligo	Biopsia de	Presencia de MIA
1	M	45	NO SEGMENTARIO	MANO	SÍ
2	F	56	NO SEGMENTARIO	ABDOMEN	SÍ
3	M	62	SEGMENTARIO	ESPALDA	NO
4	F	35	NO SEGMENTARIO	PIERNA	SÍ
5	F	59	NO SEGMENTARIO	ABDOMEN	SÍ
6	F	40	NO SEGMENTARIO	ESPALDA	SÍ
7	M	48	NO SEGMENTARIO	ABDOMEN	SÍ
8	F	58	NO SEGMENTARIO	PIERNA	SÍ
9	F	32	NO SEGMENTARIO	ESPALDA	SÍ
10	F	61	NO SEGMENTARIO	ESPALDA	SÍ

La presencia de MIA en los melanocitos no malignos fue completamente inesperada, dado que los melanocitos normales ya han sido investigados para MIA con resultados negativos.

35 Los datos demuestran que MIA está involucrada en el mecanismo patogénico del vitiligo no segmentario. La formación de los parches vitiliginosos es consecuente a una melanocitorragia atribuida a la interacción de MIA con las integrinas alpha5beta1, que provoca la eliminación de pigmentos en la piel vitiliginosa.

El uso de inhibidores de MIA como terapia dirigida para el bloqueo de la acción de MIA conducen a una completa repigmentación en cada área anatómica.

Los inhibidores de MIA impiden el desarrollo de vitiligo en pacientes que ya sufren de esta dermatosis y se encuentran en remisión clínica.

- 5 La presencia de MIA en los melanocitos vitiliginosos es un marcador eficaz para la definición histológica de la enfermedad en la muestra de piel.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> BORDIGNON, Matteo

- 10 <120> Inhibidores de MIA (Actividad Inhibitoria de Melanoma) para la detección, la prevención y la curación del vitiligo

<130> RBW12217-PCT

<150> ITRM2011A000134

<151> 2011-03-22

<160> 49

- 15 <170> BiSSAP 1,0

<210> 1

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

- 20 <220>

<221> FUENTE

<222> 1..7

<223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 1

- 25 **Val Pro His Ile Pro Pro Asn**
1 5

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

- 30 <220>

<221> FUENTE

<222> 1..7

<223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 2

- 35 **Met Pro Pro Thr Gln Val Ser**
1 5

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

ES 2 730 704 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..7

5 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 3

Gln Met His Pro Trp Pro Pro
1 5

<210> 4

<211> 7

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..7

15 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 4

Gln Pro Pro Phe Trp Gln Phe
1 5

<210> 5

<211> 7

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..7

25 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 5

Thr Pro Pro Gln Gly Leu Ala
1 5

<210> 6

<211> 7

30 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..7

35 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

ES 2 730 704 T3

<400> 6

Ile Pro Pro Tyr Asn Thr Leu
1 5

<210> 7

<211> 7

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..7

10 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 7

Ala Val Arg Pro Ala Pro Leu
1 5

<210> 8

15 <211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

20 <222> 1..7

<223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 8

Gly Ala Lys Pro His Pro Gln
1 5

<210> 9

25 <211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

30 <222> 1..7

<223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 9

Gln Gln Leu Ser Pro Leu Pro
1 5

<210> 10

35 <211> 7

ES 2 730 704 T3

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
<220>
<221> FUENTE
5 <222> 1..7
<223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"
<400> 10

 Gly Pro Pro Pro Ser Pro Val
 1 5

<210> 11
10 <211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
<220>
<221> FUENTE
15 <222> 1..7
<223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"
<400> 11

 Leu Pro Leu Thr Pro Leu Pro
 1 5

<210> 12
20 <211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
<220>
<221> FUENTE
25 <222> 1..12
<223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"
<400> 12

Gln Leu Asn Val Asn His Gln Ala Arg Ala Asp Gln
1 5 10

<210> 13
30 <211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
<220>
<221> FUENTE
35 <222> 1..12

ES 2 730 704 T3

<223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 13

Thr Ser Ala Ser Thr Arg Pro Glu Leu His Tyr Pro
1 5 10

<210> 14

5 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

10 <222> 1..12

<223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 14

Thr Phe Leu Pro His Gln Met His Pro Trp Pro Pro
1 5 10

<210> 15

15 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

20 <222> 1..12

<223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 15

Val Pro His Ile Pro Pro Asn Ser Met Ala Leu Thr
1 5 10

<210> 16

25 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

30 <222> 1..12

<223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 16

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

<210> 17

35 <211> 12

ES 2 730 704 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

5 <222> 1..12

<223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 17

Tyr	Asn	Leu	Pro	Lys	Val	Ser	Ser	Asn	Leu	Ser	Pro
1				5					10		

<210> 18

10 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

15 <222> 1..12

<223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 18

Met	Pro	Pro	Thr	Gln	Val	Ser	Lys	Phe	Arg	Leu	Ile
1				5					10		

<210> 19

20 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

25 <222> 1..12

<223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 19

Ala	Asn	Ile	Asp	Ala	Thr	Pro	Leu	Phe	Leu	Arg	Ala
1				5					10		

<210> 20

30 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

35 <222> 1..12

ES 2 730 704 T3

<223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 20

Leu Leu Arg Thr Thr Glu Thr Leu Pro Met Phe Leu
1 5 10

<210> 21

5 <211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

10 <222> 1..7

<223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 21

Ser Ala Leu Glu Pro Leu Val
1 5

<210> 22

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..7

20 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 22

Gly Ser Pro Thr Pro Asn Ala
1 5

<210> 23

<211> 7

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..7

30 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 23

Ala Pro Ser His Ala Thr His
1 5

<210> 24

<211> 7

35 <212> PRT

ES 2 730 704 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..7

5 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 24

Thr Thr Val Gly His Ser Asp
1 5

<210> 25

<211> 7

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..7

15 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 25

Thr His Phe Ser Thr Phe Thr
1 5

<210> 26

<211> 7

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..7

25 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 26

Ser Leu Leu Leu Asp Thr Ser
1 5

<210> 27

<211> 12

30 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..12

35 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

ES 2 730 704 T3

<400> 27

Ser Val Ala Met Lys Ala His Lys Pro Leu Leu Pro
1 5 10

<210> 28

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..12

10 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 28

Asn Thr Ile Pro Gly Phe Ala Ser Lys Ser Leu Asp
1 5 10

<210> 29

<211> 12

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..12

20 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 29

Val Ser Asn Tyr Lys Phe Tyr Ser Thr Thr Ser Ser
1 5 10

<210> 30

<211> 12

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..12

30 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 30

Val Ser Arg His Gln Ser Trp His Pro His Asp Leu
1 5 10

<210> 31

<211> 12

35 <212> PRT

ES 2 730 704 T3

<213> Secuencia Artificial
<220>
<221> FUENTE
<222> 1..12
5 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"
<400> 31
 His Leu Asn Ile Leu Ser Thr Leu Trp Lys Tyr Arg
 1 5 10
<210> 32
<211> 12
10 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial
<220>
<221> FUENTE
<222> 1..12
15 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"
<400> 32
 His Asn Ala Ser Pro Ser Trp Gly Ser Pro Val Met
 1 5 10
<210> 33
<211> 12
20 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial
<220>
<221> FUENTE
<222> 1..12
25 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"
<400> 33
 Ser His Pro Trp Asn Ala Gln Arg Glu Leu Ser Val
 1 5 10
<210> 34
<211> 12
30 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial
<220>
<221> FUENTE
<222> 1..12
35 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

ES 2 730 704 T3

<400> 34

His His Trp Pro Phe Trp Arg Thr Leu Pro Leu Ser
1 5 10

<210> 35

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..12

10 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 35

Trp His Thr Lys Phe Leu Pro Arg Tyr Leu Pro Ser
1 5 10

<210> 36

<211> 12

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..12

20 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 36

Asn Asn Thr Ser Phe Thr Val Val Pro Ser Val Pro
1 5 10

<210> 37

<211> 12

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..12

30 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 37

Ser His Leu Ser Thr Trp Lys Trp Trp Gln Asn Arg
1 5 10 5

<210> 38

<211> 12

35 <212> PRT

ES 2 730 704 T3

<213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..12
 5 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"
 <400> 38

Phe	His	Trp	His	Pro	Arg	Leu	Trp	Pro	Leu	Pro	Ser
1				5					10		

<210> 39
 <211> 12
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..12
 15 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"
 <400> 39

Trp	His	Trp	Thr	Tyr	Gly	Trp	Arg	Pro	Pro	Ala	Met
1				5					10		

<210> 40
 <211> 12
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..12
 25 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"
 <400> 40

Phe	His	Trp	Arg	Tyr	Pro	Leu	Pro	Leu	Pro	Gly	Gln
1				5				10			

<210> 41
 <211> 12
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..12
 35 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

ES 2 730 704 T3

<400> 41

Trp His Trp Pro Leu Phe Ile Pro Asn Thr Thr Ala
1 5 10

<210> 42

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..12

10 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 42

Trp His Asn Gly Ile Trp Trp His Tyr Gly Val Arg
1 5 10

<210> 43

<211> 12

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..12

20 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 43

His His Leu Asn Tyr Leu Trp Pro Trp Thr Arg Val
1 5 10

<210> 44

<211> 12

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..12

30 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 44

Phe Trp His Arg Trp Ser Thr Phe Pro Glu Gln Pro
1 5 10

<210> 45

<211> 12

35 <212> PRT

ES 2 730 704 T3

- <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..12
 5 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"
 <400> 45
- | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Trp | His | Met | Ser | Tyr | Phe | Trp | Thr | Arg | Pro | Pro | Gln |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | |
- <210> 46
 <211> 12
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..12
 15 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"
 <400> 46
- | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Phe | His | Leu | Asn | Trp | Pro | Ser | Arg | Ala | Asp | Tyr | Leu |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | |
- <210> 47
 <211> 12
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..12
 25 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"
 <400> 47
- | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Trp | His | Lys | Asn | Thr | Asn | Trp | Pro | Trp | Arg | Thr | Leu |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | |
- <210> 48
 <211> 12
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..12
 35 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

ES 2 730 704 T3

<400> 48

Ala	Leu	Ser	Pro	Ser	Gln	Ser	His	Pro	Val	Arg	Ser
1				5					10		

<210> 49

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..12

10 <223> /mol_tipo = "proteína" /nota = "inhibe la actividad de MIA"/organismo = "Secuencia Artificial"

<400> 49

Gly	Thr	Gln	Ser	Thr	Ala	Ile	Pro	Ala	Pro	Thr	Asp
1				5					10		

REIVINDICACIONES

1. Un péptido inhibidor de MIA seleccionado del grupo que consiste en desde la SEQ ID NO: 1 hasta la SEQ ID NO: 49 para su uso en la prevención y la curación de vitiligo no segmentario.
- 5 2. Péptidos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en los que en los péptidos desde la SEQ ID NO: 1 hasta la SEQ ID NO: 49 uno o más aminoácidos se pueden sustituir por un aminoácido natural o no natural.
3. Péptidos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en los que los péptidos desde la SEQ ID NO: 1 hasta la SEQ ID NO: 49 pueden comprender un aminoácido adicional.
4. Péptidos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en los que en los péptidos desde la SEQ ID NO: 1 hasta la SEQ ID NO: 49 se elimina un aminoácido.
- 10 5. Péptidos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en los que los péptidos desde la SEQ ID NO: 1 hasta la SEQ ID NO: 49 comprenden al menos un aminoácido modificado por medio de glicosilación, acetilación, hidroxilación (hidroxiprolina), carboxilación (gamma-carboxiglutamato), fosforilación, alquilación, miristoilación (N-terminal), palmitoilación y prenilación).
- 15 6. Péptidos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en los que los péptidos desde la SEQ ID NO: 1 hasta la SEQ ID NO: 49 comprenden al menos un aminoácido modificado por medio de aminoácidos de origen no natural seleccionados del grupo que consiste en trans-3-metilprolina, 2,4-metanoprolina, cis-4-hidroxiprolina, trans-4-hidroxiprolina, N-metilglicina, alo-treonina, metiltreonina, hidroxietilcisteína, hidroxietilhomocisteína, nitroglutamina, homoglutamina, ácido pipercolico, terc-leucina, norvalina, 2-azafenilalanina, 3-azafenilalanina, 4-azafenilalanina, y 4-fluorofenilalanina.
- 20 7. Péptidos para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que se proporcionan como una composición farmacéutica con un excipiente aceptable para uso farmacéutico.

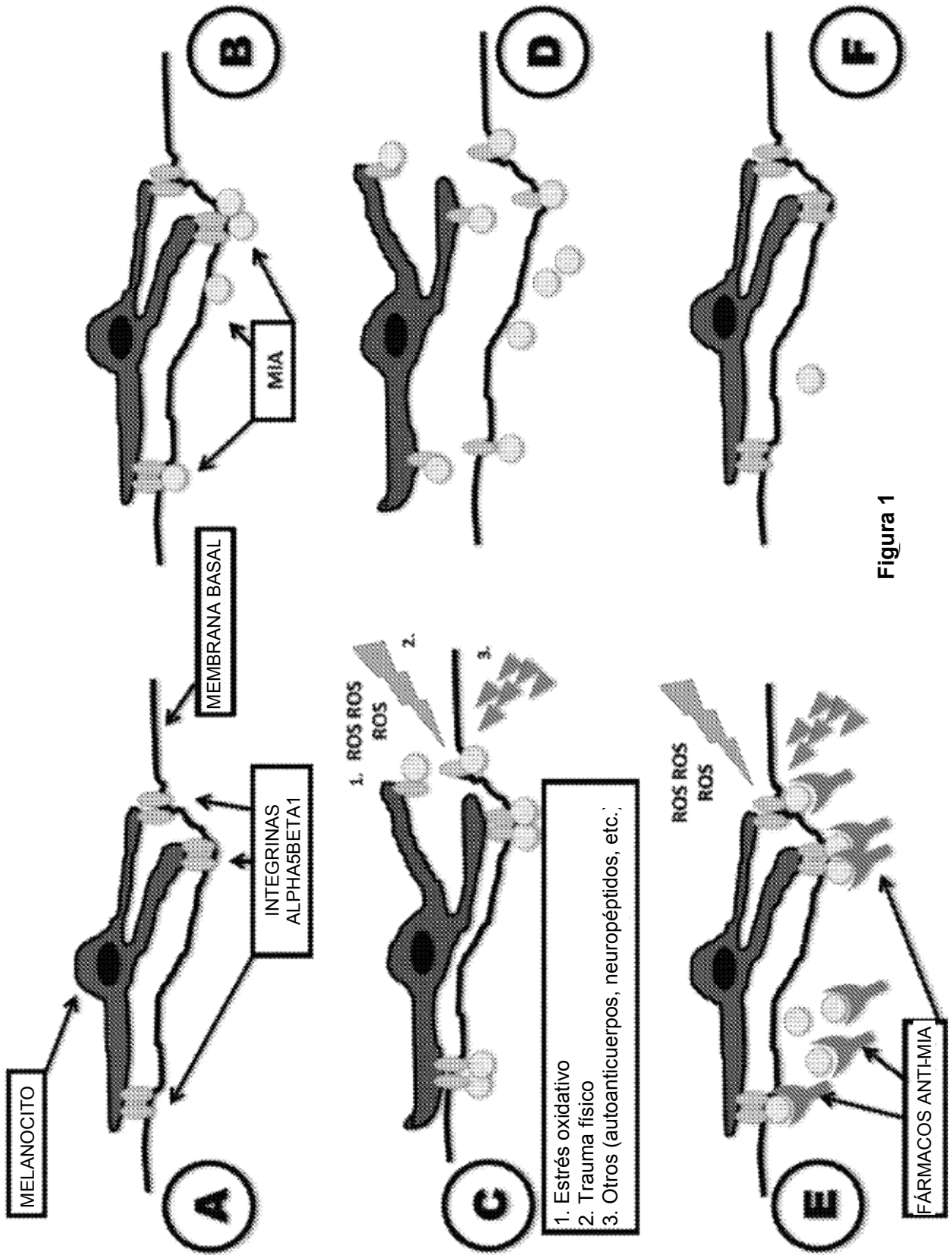


Figura 1