

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 556**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 38/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/07</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/00</b>	(2006.01)
<b>C07K 2/00</b>	(2006.01)
<b>C07K 4/00</b>	(2006.01)
<b>C07K 5/00</b>	(2006.01)
<b>C07K 7/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2015 PCT/US2015/035473**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15191951**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2015 E 15807069 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3154561**

54 Título: **Modulación de actividad del complemento**

30 Prioridad:

**12.06.2014 US 201462011368 P**  
**10.11.2014 US 201462077460 P**  
**28.01.2015 US 201562108772 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.03.2020**

73 Titular/es:

**RA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**87 Cambridge Park Drive**  
**Cambridge, MA 02140, US**

72 Inventor/es:

**HOARTY, MICHELLE DENISE;**  
**DHAMNASKAR, KETKI ASHOK;**  
**ELBAUM, DANIEL;**  
**JOSEPHSON, KRISTOPHER;**  
**LARSON, KELLEY CRONIN;**  
**MA, ZHONG;**  
**NIMS, NATHAN EZEKIEL;**  
**RICARDO, ALONSO;**  
**SEYB, KATHLEEN;**  
**TANG, GUO-QING;**  
**TRECO, DOUGLAS A.;**  
**WANG, ZHAOLIN;**  
**YE, PING;**  
**ZHENG, HONG;**  
**PERLMUTTER, SARAH JACQUELINE y**  
**HAMMER, ROBERT PAUL**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 750 556 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**

Modulación de actividad del complemento

**5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 62/011.368 presentada el 12 de junio de 2014, titulada Modulation of Complement Activity, la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 62/077.460 presentada el 10 de noviembre de 2014, titulada Modulation of Complement Activity, y la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 62/108.772 presentada el 28 de enero de 2015, titulada Modulation of Complement Activity.

**Lista de secuencias**

15 La presente solicitud contiene una lista de secuencias que se ha presentado por vía electrónica en formato ASCII. Dicha copia ASCII, creada el 11 de junio de 2015, se llama 20111005PCT\_SL.txt y tiene un tamaño de 130.110 bytes.

**20 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos, incluyendo polipéptidos, que son útiles como inhibidores y/o antagonistas de actividad del complemento. También se proporcionan métodos de uso de los inhibidores como productos terapéuticos.

**25 Antecedentes de la invención**

La respuesta inmunitaria de vertebrados está compuesta por componentes inmunitarios adaptativo e innato. Mientras que la respuesta inmunitaria adaptativa es selectiva para patógenos particulares y es de respuesta lenta, los componentes de la respuesta inmunitaria innata reconocen una amplia gama de patógenos y responden rápidamente tras la infección. Un componente de este tipo de la respuesta inmunitaria innata es el sistema del complemento.

El sistema del complemento incluye aproximadamente 20 proteínas circulantes, sintetizadas principalmente por el hígado. Los componentes de esta respuesta inmunitaria particular se denominaron en primer lugar "complemento" debido a la observación de que complementaban a la respuesta de anticuerpos en la destrucción de bacterias. Estas proteínas permanecen en forma inactiva antes de la activación en respuesta a infección. La activación se produce mediante una ruta de escisión proteolítica iniciada mediante reconocimiento de patógenos y que conduce a la destrucción de patógenos. Se conocen tres de tales rutas en el sistema del complemento y se denominan ruta clásica, ruta de lectina y ruta alternativa. La ruta clásica se activa cuando se une una molécula de IgG o IgM a la superficie de un patógeno. La ruta de lectina se inicia mediante la proteína lectina de unión a manano que reconoce los residuos de azúcar de una pared de célula bacteriana. La ruta alternativa permanece activa a niveles bajos en ausencia de cualquier estímulo específico. Aunque las tres rutas difieren con respecto a los acontecimientos de inicio, las tres rutas convergen con la escisión de componente C3 del complemento. C3 se escinde para dar dos productos denominados C3a y C3b. De estos, C3b se une de manera covalente a la superficie de patógeno mientras que C3a actúa como señal difusible para fomentar la inflamación y reclutar células inmunitarias circulantes. C3b asociado a la superficie forma un complejo con otros componentes para iniciar una cascada de reacciones entre los componentes posteriores del sistema del complemento. Debido al requisito de la unión a superficie, la actividad del complemento permanece localizada y minimiza la destrucción de células no diana.

50 C3b asociado a patógeno facilita la destrucción de patógeno de dos maneras. En una ruta, C3b se reconoce directamente por células fagocíticas y conduce al atrapamiento del patógeno. En la segunda ruta, C3b asociado a patógeno inicia la formación del complejo de ataque a membrana (MAC). En la primera etapa, C3b se compleja con otros componentes del complemento para formar el complejo C5-convertasa. Dependiendo de la ruta de activación del complemento inicial, los componentes de este complejo pueden diferir. C5-convertasa formada como resultado de la ruta del complemento clásica comprende C4b y C2a además de C3b. Cuando se forma mediante la ruta alternativa, C5-convertasa comprende dos subunidades de C3b así como un componente de Bb.

El componente C5 del complemento se escinde mediante cualquier complejo C5-convertasa para dar C5a y C5b. C5a, al igual que C3a, difunde a la circulación y fomenta la inflamación, actuando como agente quimiotáctico para células inflamatorias. C5b permanece unido a la superficie celular en la que desencadena la formación del MAC mediante interacciones con C6, C7, C8 y C9. El MAC es un poro hidrófilo que abarca la membrana y fomenta el flujo libre de fluido al interior y al exterior de la célula, destruyéndola de ese modo.

65 Un componente importante de toda la actividad inmunitaria es la capacidad del sistema inmunitario para distinguir entre células propias y no propias. La patología surge cuando el sistema inmunitario es incapaz de realizar esta distinción. En el caso del sistema del complemento, las células de vertebrados expresan proteínas que las protegen

frente a los efectos de la cascada del complemento. Esto garantiza que dianas del sistema del complemento se limitan a células patógenas. Muchos trastornos y enfermedades relacionados con el complemento están asociados con la destrucción anómala de células propias por la cascada del complemento. En un ejemplo, sujetos que padecen hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH) son incapaces de sintetizar versiones funcionales de las proteínas reguladoras del complemento CD55 y CD59 en células madre hematopoyéticas. Esto da como resultado hemólisis mediada por el complemento y una variedad de complicaciones posteriores. Otros trastornos y enfermedades relacionados con el complemento incluyen, pero no se limitan a, enfermedades y trastornos autoinmunitarios, enfermedades y trastornos neurológicos, enfermedades y trastornos de la sangre y enfermedades y trastornos infecciosos. Evidencias experimentales sugieren que muchos trastornos relacionados con el complemento se alivian mediante inhibición de la actividad del complemento. Por tanto, existe una necesidad del desarrollo de compuestos capaces de bloquear de manera selectiva la destrucción celular mediada por el complemento.

El documento WO 98/32427 divulga microcápsulas biocompatibles y biodegradables de liberación sostenida, libre de ráfaga, compuestas por un núcleo de polipéptido.

El documento WO 2013/126006 A1 divulga polipéptidos de unión a C5 que comprenden un motivo de unión a C5.

El documento WO 2005/023866 A2 divulga composiciones que inhiben la activación del complemento.

## Sumario de la invención

La presente invención proporciona un polipéptido, en el que el polipéptido se selecciona de: SEQ ID NO: 177, 184 y 191-195. La presente invención también proporciona una composición que comprende el polipéptido de la presente invención y un portador o excipiente aceptable. Además, la presente invención proporciona la composición de la presente invención para su uso en un método terapéutico de inhibición de la escisión de C5 en un sistema celular, comprendiendo dicho método poner en contacto dicho sistema celular con la composición.

En las reivindicaciones se definen aspectos adicionales de la invención. La divulgación en la siguiente descripción proporciona tanto información relacionada con contenido cubierto por la definición de las reivindicaciones como información adicional relacionada con contenido que no queda cubierto por las reivindicaciones. En la siguiente divulgación, cuando se hace referencia a realizaciones o aspectos, tales realizaciones o aspectos deben entenderse como realizaciones o aspectos de la divulgación en general, mientras que el alcance de la invención se define en las reivindicaciones. La descripción de cualquier contenido no cubierto por las reivindicaciones se proporciona únicamente para información.

La presente divulgación proporciona compuestos, incluyendo polipéptidos (por ejemplo, compuestos peptidomiméticos, polipéptidos cíclicos y compuestos peptidomiméticos cíclicos), moléculas pequeñas, anticuerpos, fragmentos de anticuerpo y aptámeros, y métodos de uso de dichos compuestos para la modulación del complemento. Según la presente divulgación, los polipéptidos pueden tener las secuencias expuestas en SEQ ID NO 1-201 ó 211. Pueden ser lineales o cíclicos y pueden comprender un bucle cíclico formado por un resto de puente entre dos aminoácidos. Los restos de puente pueden comprender una característica seleccionada del grupo que consiste en un enlace disulfuro, un enlace amida (lactama), un enlace tioéter, un anillo aromático, una cadena de hidrocarburo alifático insaturado, una cadena de hidrocarburo alifático saturado, un anillo de triazol o combinaciones de los mismos. Además, el bucle cíclico puede variar en cuanto a la longitud y puede tener 1 aminoácido, 2 aminoácidos, 3 aminoácidos, 4 aminoácidos, 5 aminoácidos, 6 aminoácidos, 7 aminoácidos, 8 aminoácidos, 9, aminoácidos, 10 aminoácidos, 11 aminoácidos, 12 aminoácidos, 13 aminoácidos, 14 aminoácidos, 15 aminoácidos, 16 aminoácidos o más.

El resto de puente puede comprender un disulfuro entre dos residuos de cisteína o un anillo aromático producido mediante reacción con un poli(bromometil)benceno y tal poli(bromometil)benceno puede seleccionarse del grupo que consiste en 1,2-bis(bromometil)benceno, 1,3-bis(bromometil)benceno y 1,4-bis(bromometil)benceno.

El resto de puente también puede comprender un anillo aromático producido mediante reacción con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2,6-bis(bromometil)piridina, (E)-1,4-dibromobut-2-eno y 1,2-bis(bromometil)-4-alquilbenceno.

El resto de puente también puede comprender un enlace amida producido mediante la reacción de las cadenas laterales de los siguientes pares de aminoácidos: lisina y glutamato, lisina y aspartato, ornitina y glutamato, ornitina y aspartato, homolisina y ácido glutámico, homolisina y ácido aspártico, otras combinaciones de aminoácidos, aminoácidos no naturales o residuos distintos de aminoácido que comprenden una amina primaria y un ácido carboxílico.

Según la presente divulgación, los polipéptidos son útiles ya que pueden mostrar actividad inhibitoria de C5 del complemento. En algunos casos, tal actividad puede oscilar desde una concentración inhibitoria semimáxima (CI<sub>50</sub>) de menos de 50 nM.

La presente divulgación describe polipéptidos que tienen triptófano o uno o más análogos de triptófano seleccionados del grupo que consiste en 5-fluorotriptófano, 5-metil-O-triptófano, 1-metiltriptófano, D-triptófano y 7-azatriptófano presentes dentro de la secuencia de aminoácidos. Tales compuestos incluyen los de SEQ ID NO: 3, 9, 11, 19, 45, 46, 50 y 59, entre otros.

5 Los polipéptidos divulgados en el presente documento pueden unirse a una región en C5, en los que dicha región es distal con respecto al sitio de escisión de C5a-C5b. En algunos casos, los polipéptidos divulgados en el presente documento pueden inhibir la escisión de C5 para dar productos de escisión C5a y C5b.

10 En algunos casos, los polipéptidos de la presente divulgación pueden formar parte de un anticuerpo.

Los polipéptidos divulgados en el presente documento pueden estar comprendidos en composiciones. Tales composiciones pueden comprender uno o más portadores o excipientes aceptables. Tales polipéptidos pueden conjugarse además a otro resto distinto de polipéptido tal como por ejemplo un polímero soluble en agua. Estos polímeros pueden ser hidrófilos o hidrófobos. El polímero hidrófilo puede seleccionarse del grupo que consiste en homopolímeros de poli(óxido de alquileo), polipropilenglicoles, polioles polioxietilenados y copolímeros de los mismos. También puede comprender polietilenglicol (PEG). Las composiciones pueden comprender además polipéptidos conjugados a un polipéptido de unión a albúmina seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 202-204. En algunos casos las composiciones pueden comprender polipéptidos conjugados a un polipéptido de penetración celular seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 205-210. Las composiciones pueden comprender además polipéptidos conjugados a un resto lipídico. Los restos lipídicos pueden incluir, pero no se limitan a, ácidos grasos, fosfolípidos y esteroides. En algunos casos, los restos lipídicos pueden conjugarse directamente a polipéptidos divulgados en el presente documento o unirse a un conjugado de polipéptido-PEG. Algunas composiciones pueden comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 En el presente documento se divulga un método de inhibición de la escisión de C5 en un sistema celular que comprende el uso de una composición, tal como las descritas anteriormente. Algunos de tales métodos pueden reducir los niveles de C5a. Métodos adicionales pueden reducir la formación de complejo de ataque a membrana (MAC).

30 Algunos métodos pueden conducir a la inhibición de la escisión de C5 con una  $CI_{50}$  de desde aproximadamente 50 nM hasta aproximadamente 200 nM. En algunos casos, los métodos pueden comprender la inhibición de la escisión de C5 con una  $CI_{50}$  de menos de 50 nM.

35 Algunos métodos pueden aplicarse a unos sistemas celulares que se seleccionan de un sistema *in vitro*, un sistema *in vivo* y un sistema *ex vivo*. Algunos sistemas *in vivo* pueden incluir sujetos, tales como sujetos humanos. En algunos casos, los polipéptidos y composiciones de polipéptidos pueden usarse en el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno y/o estado relacionado con el complemento en un sujeto. La administración a un sujeto puede seleccionarse del grupo que consiste en bucal, intranasal, oral, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica e intravítrea. En algunos casos, pueden usarse composiciones para tratar hemoglobinuria paroxística nocturna y/o síndrome urémico hemolítico atípico. En algunos casos, pueden usarse composiciones divulgadas en el presente documento para tratar una o más de una indicación inflamatoria, una herida, una lesión, una enfermedad autoinmunitaria, una indicación vascular, una indicación neurológica, una indicación relacionada con el riñón y una enfermedad ocular.

45 En el presente documento se divulgan métodos de inhibición de activación del complemento inducida por trombina en sistemas celulares que comprenden poner en contacto tales sistemas con polipéptidos divulgados en el presente documento. Además se divulgan métodos de tratamiento de hemólisis en sujetos, que comprenden administrar un polipéptido descrito en el presente documento. Según algunos de tales métodos, la hemólisis tratada está provocada por activación del complemento inducida por trombina.

50 En el presente documento se divulgan kits para el diagnóstico, pronóstico, profilaxis o tratamiento de una enfermedad, trastorno y/o estado en un mamífero, incluyendo un humano. Tales kits contendrán uno o más polipéptidos o composiciones de polipéptidos divulgados en el presente documento y opcionalmente reactivos y/o instrucciones de uso. En tales kits, los polipéptidos pueden comprender una etiqueta detectable o la capacidad para unirse a una etiqueta detectable para formar un complejo detectable. La etiqueta puede comprender una etiqueta de BODIPY-TMR.

### 60 Descripción de las figuras

La figura 1 es un gráfico que presenta los resultados de un inmunoensayo enzimático (EIA) para la detección de C5a en sobrenadante a partir de un ensayo de hemólisis de glóbulos rojos (RBC) humanos con concentraciones crecientes de inhibidores R3002 (SEQ ID NO: 3) y R3008 (SEQ ID NO: 9). Los niveles de C5a se correlacionan con la actividad del complemento y por tanto son un indicador de la capacidad de los compuestos sometidos a prueba para inhibir la actividad del complemento. Se diluyó 1:50 sobrenadante a partir del ensayo de hemólisis y se sometió a ensayo para determinar los niveles de C5a. Los niveles de C5a disminuyeron en muestras de sobrenadante de

ensayo de hemólisis en humanos con niveles crecientes de cualquier inhibidor sometido a ensayo. R3002 (SEQ ID NO: 3) tenía una  $CI_{50}$  de 5,4 nM mientras que R3008 (SEQ ID NO: 9) tenía una  $CI_{50}$  de 54,5 nM. Tal como se usa en el presente documento, el término " $CI_{50}$ " se refiere a la concentración inhibitoria semimáxima, un valor usado para indicar la cantidad del inhibidor necesaria para reducir una reacción o proceso dado en la mitad.

La figura 2 es un gráfico que presenta los resultados de un EIA para la detección del complejo de ataque a membrana (MAC) en sobrenadante a partir de un ensayo de hemólisis de RBC humanos con concentraciones crecientes de R3008 (SEQ ID NO: 9). Los niveles del MAC se correlacionan con la actividad del complemento y por tanto son un indicador de la capacidad de R3008 (SEQ ID NO: 9) para inhibir la actividad del complemento. Se diluyó 1:5 sobrenadante a partir del ensayo de hemólisis y se sometió a ensayo para determinar los niveles de MAC. Los niveles de MAC disminuyeron en muestras de sobrenadante de ensayo de hemólisis con niveles crecientes del inhibidor sometido a ensayo con una  $CI_{50}$  de 33 nM.

La figura 3 es un gráfico que presenta datos de polarización de fluorescencia (FP) de competencia para artículos de prueba R3003 (SEQ ID NO: 4), R3011 (SEQ ID NO: 31), R3014 (SEQ ID NO: 55), R3023 (SEQ ID NO: 104), R3043 (SEQ ID NO: 50) y R3050 (SEQ ID NO: 23). FP permite medir acontecimientos de unión en una disolución homogénea. Se llevó a cabo un ensayo de unión de competencia en el que se combinó una disolución 25 nM de compuesto R3076 (SEQ ID NO: 40), que tiene una etiqueta fluorescente, con cantidades crecientes de los artículos de prueba y se midió para detectar cambios en la FP (en unidades de mili-polarización; mP). Los niveles de mP decrecientes se correlacionan con competición satisfactoria para C5 por los artículos de prueba. Se muestran los promedios de dos experimentos independientes realizados por triplicado (+/- desviación estándar). De los artículos sometidos a prueba, R3003 (SEQ ID NO: 4) fue el más potente mientras que R3023 (SEQ ID NO: 104), un polipéptido de control, no mostró ninguna actividad a la concentración más alta sometida a prueba.

La figura 4 representa resultados de un estudio en macaco cangrejero. Se muestran cambios en la concentración en plasma de R3152 (SEQ ID NO: 153) (círculos) tras una única dosis i.v. de 3 mg/kg en macaco cangrejero. También se muestran cambios en la actividad hemolítica (cuadrados) en los mismos puntos de tiempo.

La figura 5 representa resultados de la monitorización de compuestos en plasma tras la administración intravenosa (i.v.; cuadrados) o subcutánea (s.c.; círculos) de 2 mg/kg de R3152 (SEQ ID NO: 153) en ratas Sprague-Dawley macho. La monitorización comprendía la determinación de concentraciones en plasma combinadas de R3152 (SEQ ID NO: 153) así como su metabolito desaminado en el extremo C-terminal equipotente, R3201 (SEQ ID NO: 211).

La figura 6 muestra la farmacocinética de compuestos divulgados en el presente documento en ratas. Izquierda: a ratas Sprague-Dawley macho (n=3) se les inyectó por vía intravenosa una única dosis de 2 mg/kg. Se extrajeron muestras de sangre en puntos de tiempo indicados, se procesaron para dar plasma y se analizaron para detectar el compuesto indicado mediante CL-EM. Círculos negros: R3176 (SEQ ID NO: 177) (compuesto no lipidado); círculos blancos: R3183 (SEQ ID NO: 184) (compuesto lipidado en C16). Derecha: a ratas Sprague-Dawley macho (n=3) se les inyectó por vía subcutánea una única dosis de 15 mg/kg. Se extrajeron muestras de sangre en puntos de tiempo indicados, se procesaron para dar plasma y se analizaron para detectar el compuesto indicado mediante CL-EM. Círculos negros: R3176 (SEQ ID NO: 177) (compuesto no lipidado); círculos blancos: R3183 (SEQ ID NO: 184) (compuesto lipidado en C16).

La figura 7 es un gráfico que presenta los efectos de R3183 (SEQ ID NO: 184) (compuesto lipidado en C16) o un anticuerpo monoclonal anti-C5 similar a ECULIZUMAB® sobre la inhibición de hemólisis mediante la ruta del complemento inducida por trombina.

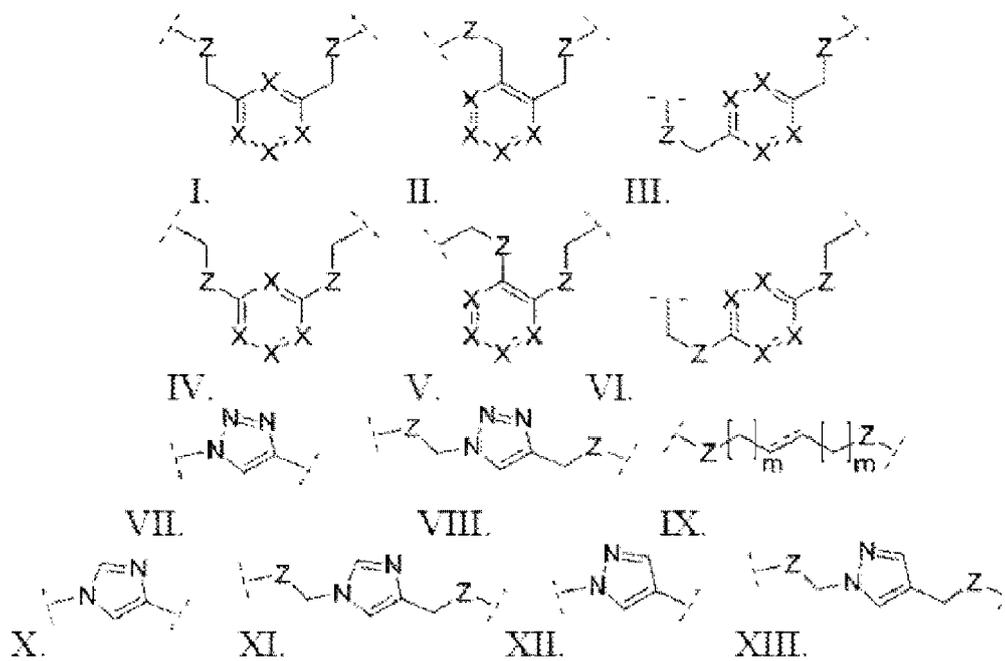
### Descripción detallada

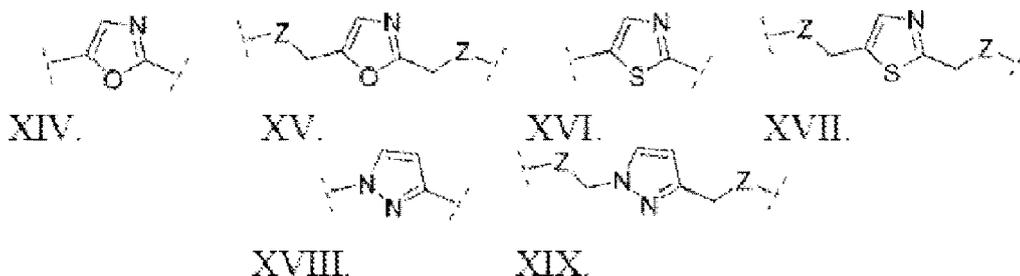
La presente divulgación se refiere al descubrimiento de compuestos moduladores de C5 novedosos. Tales compuestos pueden incluir, pero no se limitan a, polipéptidos (por ejemplo polipéptidos cíclicos, compuestos peptidomiméticos y compuestos peptidomiméticos cíclicos), moléculas pequeñas, anticuerpos, fragmentos de anticuerpo y aptámeros. En algunos casos, los compuestos moduladores de C5 son polipéptidos, tales como polipéptidos cíclicos, compuestos peptidomiméticos y compuestos peptidomiméticos cíclicos que son útiles en el diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades en las que es deseable la inhibición de activación del complemento. Los polipéptidos divulgados en el presente documento pueden unirse específicamente al componente C5 del complemento. En algunos casos, los polipéptidos pueden reducir la lisis celular mediada por el complemento previniendo la escisión de C5 para dar fragmentos C5a y C5b.

Tal como se usa en el presente documento, un "compuesto mimético" se refiere a una molécula que muestra algunas de las propiedades o características de otra molécula. Un "compuesto peptidomimético" o "compuesto mimético de polipéptido" es un compuesto mimético en el que la molécula contiene elementos estructurales que no se encuentran en polipéptidos naturales (es decir polipéptidos compuestos únicamente por los 20 aminoácidos proteínogénicos). Los compuestos peptidomiméticos pueden ser capaces de resumir o imitar la(s) acción(es) biológica(s) de un péptido natural. Un compuesto peptidomimético puede diferir de muchas maneras con respecto a polipéptidos naturales, incluyendo, pero sin limitarse a, cambios en la estructura principal y la presencia de

aminoácidos que no se producen en la naturaleza. En algunos casos, los compuestos peptidomiméticos pueden incluir aminoácidos con cadenas laterales que no se encuentran entre los 20 aminoácidos proteínogénicos conocidos, restos de puente no basados en polipéptido usados para realizar la ciclación entre los extremos o porciones internas de la molécula, sustituciones del resto de hidrógeno de enlace amida por grupos metilo (N-metilación) u otros grupos alquilo, sustitución de un enlace peptídico por un grupo o enlace químico que es resistente a tratamientos químicos o enzimáticos, modificaciones en los extremos N y C-terminales, y conjugación con una extensión no peptídica (tal como polietilenglicol, lípidos, hidratos de carbono, nucleósidos, nucleótidos, bases de nucleósidos, diversas moléculas pequeñas, o grupos fosfato o sulfato).

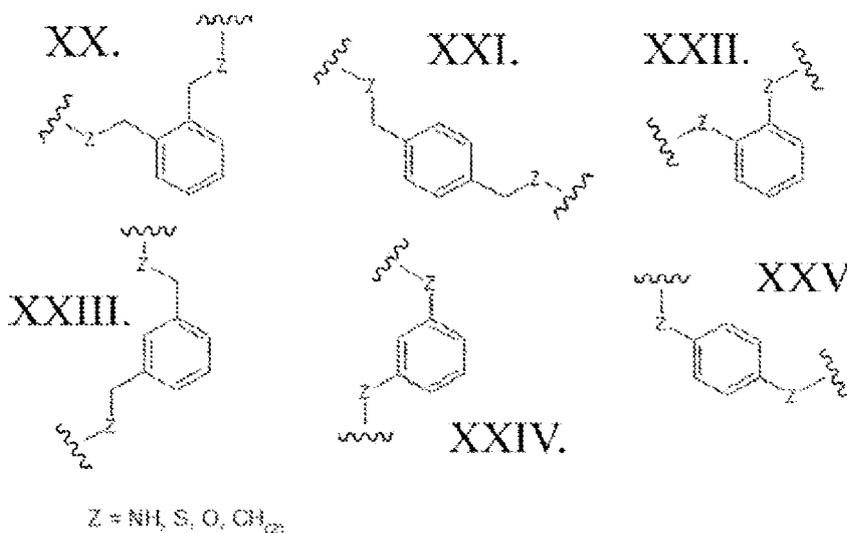
Algunos polipéptidos pueden ser cíclicos. Los polipéptidos cíclicos incluyen cualquier polipéptido que tiene como parte de su estructura una o más características cíclicas tales como un bucle, resto de puente y/o una unión interna. Tal como se usa en el presente documento, el término "resto de puente" se refiere a uno o más componentes de un puente formado entre dos aminoácidos adyacentes o no adyacentes, aminoácidos no naturales o compuestos distintos de aminoácidos en un polipéptido. Los restos de puente pueden ser de cualquier tamaño o composición. Los restos de puente pueden comprender uno o más enlaces químicos entre dos aminoácidos adyacentes o no adyacentes, aminoácidos no naturales, residuos distintos de aminoácido o combinaciones de los mismos. Tales enlaces químicos pueden ser entre uno o más grupos funcionales en aminoácidos adyacentes o no adyacentes, aminoácidos no naturales, residuos distintos de aminoácido o combinaciones de los mismos. Los restos de puente pueden comprender una o más características incluyendo, pero sin limitarse a, un enlace amida (lactama), enlace disulfuro, enlace tioéter, anillo aromático, anillo de triazol y cadena de hidrocarburo. Los restos de puente pueden comprender un enlace amida entre una funcionalidad amina y una funcionalidad carboxilato, cada una presente en una cadena lateral de aminoácido, aminoácido no natural o residuo distinto de aminoácido. En algunos casos, las funcionalidades amina o carboxilato forman parte de un residuo distinto de aminoácido o residuo de aminoácido no natural. En algunos casos, los restos de puente pueden comprender enlaces formados entre residuos que pueden incluir, pero no se limitan a, ácido (S)-2-amino-5-azidopentanoico (también denominado en el presente documento "X02"), ácido (S)-2-aminohept-6-enoico (también denominado en el presente documento "X30"), ácido (S)-2-aminopent-4-enoico (también denominado en el presente documento "X31") y ácido (S)-2-aminopent-4-enoico (también denominado en el presente documento "X12"). Los restos de puente pueden formarse mediante reacciones de ciclación usando metatésis de olefinas. En algunos casos, tales restos de puente pueden formarse entre residuos de X12 y X30. En algunos casos, el resto de puente comprende un enlace disulfuro formado entre dos residuos que contienen tiol. En algunos casos, el resto de puente comprende uno o más enlaces tioéter. Tales enlaces tioéter pueden incluir los encontrados en compuestos de ciclo-tioalquilo. Estos enlaces se forman durante una reacción de ciclación química entre grupos modificados en el extremo N-terminal con ácido cloroacético (también denominado en el presente documento "X35") y residuos de cisteína. En algunos casos, los restos de puente comprenden uno o más anillos de triazol. Tales anillos de triazol pueden incluir, pero no se limitan a, los formados mediante reacción de ciclación entre X02 y X31. En algunos casos, los restos de puente comprenden restos no basados en proteína o no basados en polipéptido, incluyendo, pero sin limitarse a, anillos cíclicos (incluyendo, pero sin limitarse a, estructuras de anillo aromático (por ejemplo xililos)). Tales restos de puente pueden introducirse mediante reacción con reactivos que contienen múltiples haluros reactivos, incluyendo, pero sin limitarse a, poli(bromometil)benzenos, poli(bromometil)piridinas, poli(bromometil)alquilbenzenos y/o (E)-1,4-dibromobut-2-eno. Los restos de puente a modo de ejemplo incluyen las siguientes estructuras:



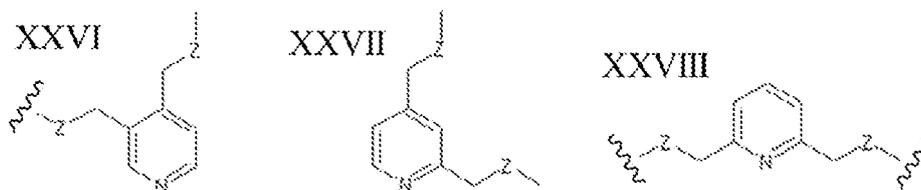


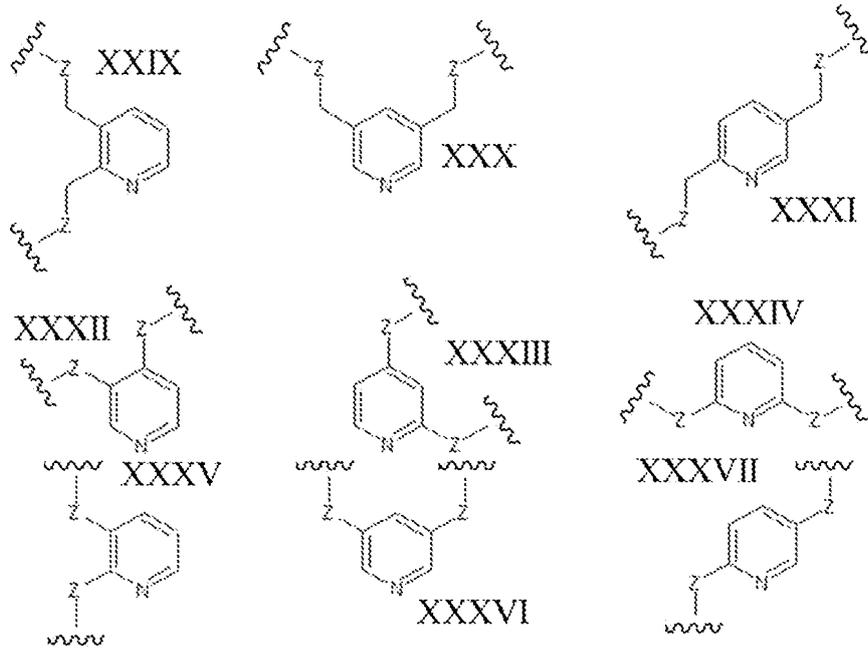
en las que cada X es independientemente N o CH, de tal manera que ningún anillo contiene más de 2 N; cada Z está independientemente ausente o se selecciona de un enlace, NR, O, S, CH<sub>2</sub>, C(O)NR, NRC(O), S(O)<sub>v</sub>NR y NRS(O)<sub>v</sub>; cada m se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; cada v se selecciona independientemente de 1 y 2; cada R se selecciona independientemente de H y C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y cada resto de puente está conectado al polipéptido mediante un enlace o espaciador C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> independientemente seleccionado.

Los polipéptidos pueden volverse macrocíclicos mediante formación de enlaces covalentes entre átomos presentes dentro del polipéptido lineal y átomos de un resto de puente. Este resto de puente sirve para el propósito de anclar químicamente dos sitios reactivos en el polipéptido lineal para proporcionar un producto de polipéptido cíclico. Los ejemplos incluyen polipéptidos ciclados de la manera anteriormente mencionada y que comprenden un resto de puente que contiene un anillo aromático de 6 miembros. En estos casos, los átomos del polipéptido lineal que forman enlaces químicos explícitos con el resto de puente pueden ser heteroátomos (incluyendo, pero sin limitarse a, nitrógeno, oxígeno y azufre), o átomos de carbono saturados o insaturados. En cada uno de estos casos, los átomos de la cadena lateral del polipéptido pueden unirse directamente a un átomo de carbono dentro del anillo aromático del resto de puente. En formas alternativas, los átomos de la cadena lateral del polipéptido pueden unirse a un grupo -CH<sub>2</sub>- saturado que a su vez se une directamente a un átomo de carbono dentro del anillo aromático del resto de puente. En determinados casos, el anillo aromático de 6 miembros dentro del resto de puente es benceno, tal como en las siguientes estructuras en las que Z puede seleccionarse de NH, S, O y (CH)<sub>2</sub>:



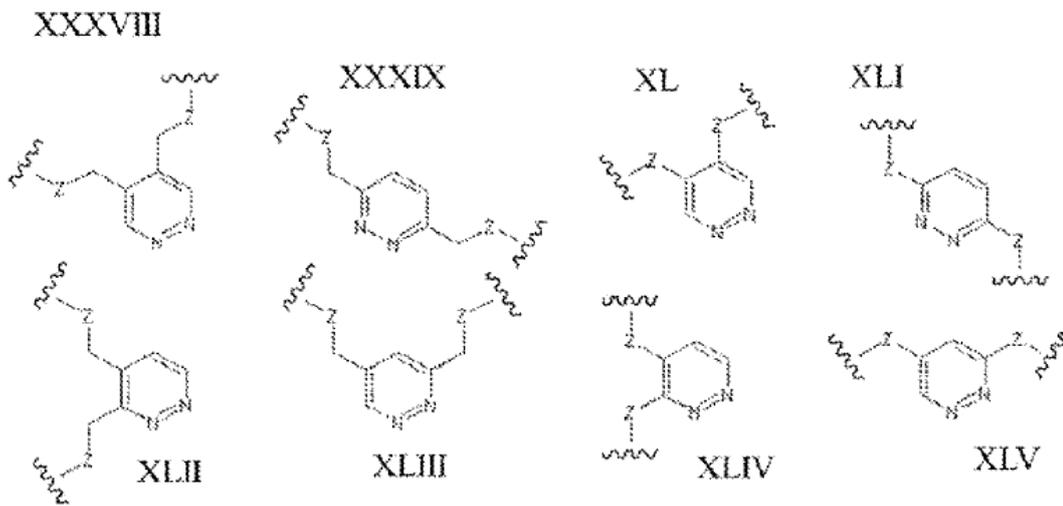
En formas alternativas, el anillo aromático de 6 miembros que comprende el resto de puente es heterocíclico y contiene uno o más átomos de nitrógeno. En estos casos, el heterociclo aromático puede ser piridina, que contiene un único átomo de nitrógeno en el anillo aromático [por ejemplo cualquiera de las siguientes estructuras en las que Z puede seleccionarse de NH, S, O y (CH)<sub>2</sub>]:





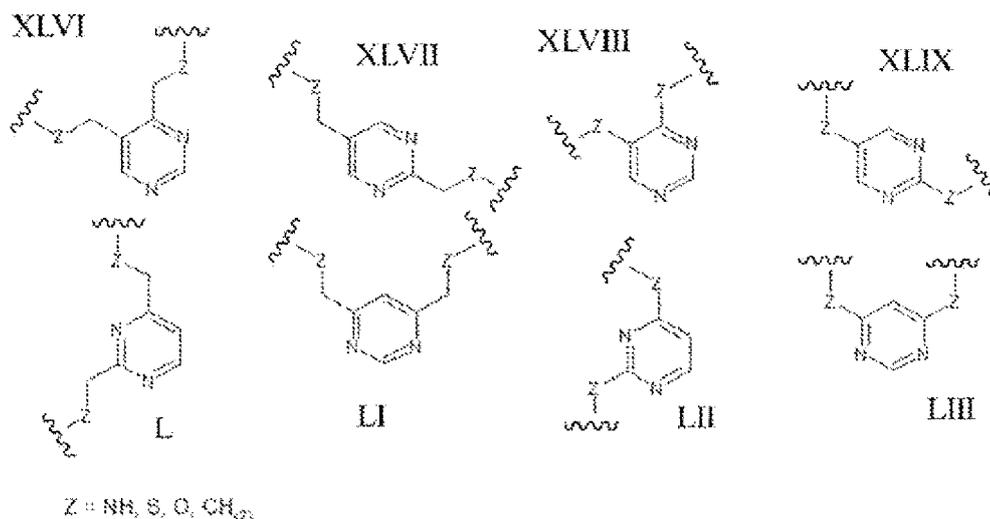
Z = NH, S, O, CH<sub>2</sub>

- 5 Heterociclos aromáticos pueden ser alternativamente piridazina, que contiene dos átomos de nitrógeno adyacentes en una orientación 1,2 dentro del anillo aromático [por ejemplo cualquiera de las siguientes estructuras en las que Z puede seleccionarse de NH, S, O y (CH)<sub>2</sub>]:



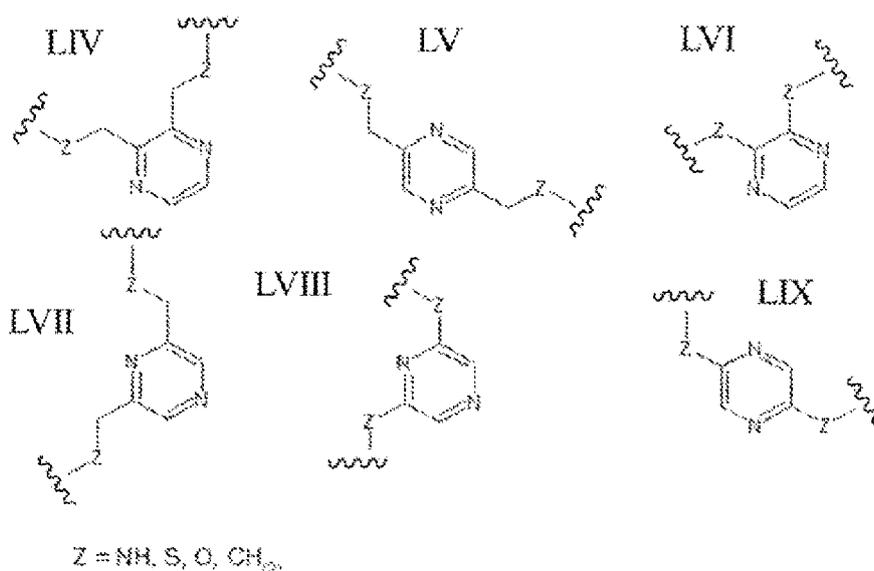
Z = NH, S, O, CH<sub>2</sub>

- 10 En otros casos, el heterociclo aromático puede ser pirimidina, que contiene dos átomos de nitrógeno en una orientación 1,3 dentro del anillo aromático [por ejemplo cualquiera de las siguientes estructuras en las que Z puede seleccionarse de NH, S, O y (CH)<sub>2</sub>]:



Alternativamente, el heterociclo aromático puede ser pirazina, que contiene dos átomos de nitrógeno en una orientación 1,4 dentro del anillo aromático [por ejemplo cualquiera de las siguientes estructuras en las que Z puede seleccionarse de NH, S, O y (CH)<sub>2</sub>]:

5

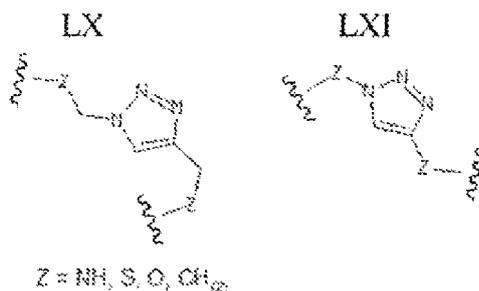


En formas alternativas, los polipéptidos se vuelven macrocíclicos como resultado de la formación de enlaces covalentes entre átomos del polipéptido lineal y átomos de un resto de puente que consiste en un anillo heterocíclico, aromático, de 5 miembros. En estos casos, los átomos del polipéptido lineal que forman enlaces químicos explícitos con el resto de puente pueden ser heteroátomos (incluyendo, pero sin limitarse a, nitrógeno, oxígeno y azufre), o átomos de carbono saturados o insaturados. En cada uno de estos casos, los átomos de la cadena lateral del polipéptido pueden unirse directamente a un átomo de carbono o átomo de nitrógeno dentro del anillo aromático del resto de puente. En formas alternativas, los átomos de la cadena lateral del polipéptido pueden unirse a un grupo -CH<sub>2</sub>- saturado que a su vez se une directamente a un átomo de carbono o átomo de nitrógeno dentro del anillo aromático del resto de puente. En determinados casos, el anillo heterocíclico, aromático, de 5 miembros dentro del resto de puente es 1,2,3-triazol. En estos casos, el anillo aromático puede estar sustituido en las posiciones 1 y 4 con funcionalidad química del polipéptido lineal que está anclándose. Alternativamente, el armazón de 1,2,3-triazol puede estar sustituido en las posiciones 1 y 4 con grupos -CH<sub>2</sub>- que están unidos directamente a los átomos del polipéptido lineal que está anclándose [por ejemplo cualquiera de las siguientes estructuras en las que Z puede seleccionarse de NH, S, O y (CH)<sub>2</sub>]:

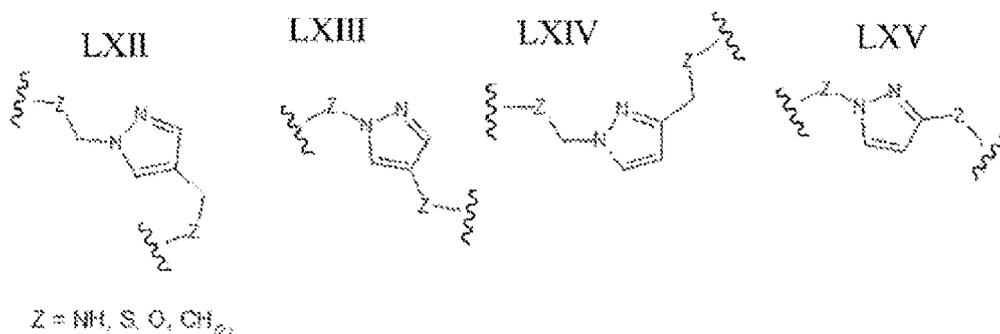
10

15

20



5 En otros casos, el anillo heterocíclico, aromático, de 5 miembros que comprende el resto de puente es pirazol. En estos casos, el anillo aromático puede estar sustituido o bien en las posiciones 1 y 3 o bien en las posiciones 1 y 4 con funcionalidad química del polipéptido lineal que está anclándose. Alternativamente, el armazón de pirazol puede estar sustituido o bien en las posiciones 1 y 3 o bien en las posiciones 1 y 4 con grupos  $-\text{CH}_2-$  que están unidos directamente a los átomos del polipéptido lineal que está anclándose [por ejemplo cualquiera de las siguientes estructuras en las que Z puede seleccionarse de NH, S, O y  $(\text{CH})_2$ ]:



10 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende habitualmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque en la práctica o pruebas de los polipéptidos cíclicos y métodos caracterizados en el presente documento pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, a continuación se describen métodos y materiales adecuados.

#### *Polipéptidos como fármacos*

20 Gracias a su tamaño y complejidad, los polipéptidos son capaces de formar numerosos contactos altamente específicos con sus dianas biológicas y pueden mostrar un alto nivel de selectividad por la diana correcta o deseada en comparación con una diana estrechamente relacionada dentro de la misma familia. Los efectos colaterales (también conocidos como efectos secundarios) con frecuencia provocan que fármacos altamente eficaces no logren la aprobación normativa debido a preocupaciones de seguridad.

25 Numerosos polipéptidos (incluyendo, pero sin limitarse a, compuestos peptidomiméticos), se han desarrollado para dar fármacos eficaces. Estos incluyen, pero no se limitan a, insulina, péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), somatostatina, vasopresina, ciclosporina A y similares. El polipéptido terapéutico puede ser idéntico a la molécula que se produce de manera natural (es decir, la que circula en humanos y se considera "de tipo natural" en la población humana). En muchos otros casos, el polipéptido no es adecuado o es inferior a lo óptimo para su uso terapéutico debido a una semivida en circulación corta que con frecuencia se debe a inestabilidad metabólica en el organismo. En estos casos se usa una forma modificada o variante del polipéptido (compuesto peptidomimético) que da como resultado un comportamiento farmacocinético y farmacodinámico mejorado. En otros casos un polipéptido derivado de una fuente natural tiene un mecanismo de acción equivalente y un perfil farmacéutico preferido y puede usarse como terapia. Por ejemplo, exenatida, una versión sintética de exedina 4, tiene propiedades biológicas similares al péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) humano pero una farmacocinética mejorada, y se ha aprobado por la FDA para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2. Como otro ejemplo, la calcitonina de salmón, calcitonina extraída a partir de las glándulas ultimobranquiales del salmón, se parece a la calcitonina humana pero es más activa que la calcitonina humana y puede usarse para tratar osteoporosis posmenopáusica, hipercalcemia, enfermedad de Paget, metástasis óseas y dolor del miembro fantasma.

45 Los polipéptidos están normalmente limitados a vías de administración no orales. En casi todos los casos, los polipéptidos deben administrarse mediante inyección, dado que incluso los polipéptidos muy cortos (por ejemplo, polipéptidos con 4-10 residuos de aminoácido) son incapaces o escasamente capaces de pasar a través de las membranas celulares que revisten el tracto intestinal. Para una disponibilidad oral eficiente, normalmente los

fármacos necesitan pasar a través de las membranas tanto luminal como basolateral de células epiteliales del intestino con el fin de entrar en la circulación sistémica. La escasa capacidad de penetración en membrana y falta de biodisponibilidad oral de los polipéptidos limitan significativamente su uso terapéutico.

5 La eficacia de un polipéptido como fármaco puede verse influida por su estabilidad proteolítica. Dentro del organismo, los polipéptidos pueden modificarse o degradarse por enzimas, lo cual puede limitar su eficacia para interactuar con una diana prevista.

10 La estabilidad metabólica de los polipéptidos es importante ya que está relacionada con su flexibilidad global, fluctuaciones intramoleculares, diversos procesos dinámicos internos así como muchas funciones biológicas. La estabilidad metabólica de los polipéptidos puede ser crítica en el desarrollo de productos farmacéuticos, afectando a parámetros tales como, pero sin limitarse a, aclaramiento, semivida y biodisponibilidad de los fármacos.

15 Mantener un nivel dado de un polipéptido terapéutico dentro del organismo o del torrente sanguíneo puede ser difícil debido al eflujo. La tasa de eflujo de un polipéptido a partir del organismo puede variar y debe monitorizarse cuando se considera la administración de polipéptidos terapéuticos.

20 Sigue existiendo una necesidad médica significativa de inhibidores de activación del complemento o inhibidores de actividad del complemento y formulaciones de inhibidores que sean altamente potentes y altamente específicos.

#### *Descubrimiento de compuestos peptidomiméticos*

25 Pueden identificarse compuestos peptidomiméticos mediante una variedad de medios. En algunos casos se usa como punto de partida un péptido que se produce de manera natural o una secuencia encontrada en una proteína natural. En estos casos, la secuencia peptídica de partida se ha elegido porque se sabe que interactúa físicamente con una molécula diana deseada. Un péptido natural puede elegirse porque es un agonista o antagonista para un receptor, inhibe una enzima o modula un canal. Puede elegirse una secuencia encontrada en una proteína natural porque comprende un dominio que participa en una interacción con otra proteína o alguna otra molécula en un humano o animal. En muchos casos, pueden obtenerse datos estructurales sobre proteínas que interactúan a partir de bases de datos públicas (por ejemplo, el RCSB Protein Data Bank; H.M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T.N. Bhat, H. Weissig, I.N. Shindyalov, P.E. Bourne (2000) *The Protein Data Bank Nucleic Acids Research*, 28: 235-242) y la región específica de una proteína que interactúa con la diana deseada puede identificarse a partir de datos cristalográficos sobre el complejo de proteína. En otros casos, pueden prepararse polipéptidos correspondientes a diversas porciones de una proteína y someterse a prueba para determinar la unión a una diana de interés. Una vez identificados, se introducen modificaciones químicas para mejorar su estabilidad y potencia, teniendo el compuesto peptidomimético resultante parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos mejorados.

40 En otros casos, se aísla un polipéptido mediante uno de varios métodos para aislar secuencias de polipéptido a partir de bibliotecas de polipéptidos basándose en sus afinidades frente a proteínas, ácidos nucleicos, hidratos de carbono, lípidos o células completas diana específicos. Tales métodos incluyen presentación en fagos, presentación en ARNm, presentación en ribosoma, presentación en ADN, conjunto codificado por ADN, y examen de dos híbridos, así como sus modificaciones (véase, por ejemplo, Takashashi, T.T *et al.* (2003). *Trends in Biochem. Sci.* 28(3):159-165; Kay, B.K. *et al.* (2001). *Methods*. 24:240-246; He, M y Taussig, M (2002). *Briefs in Functional Genomics and Proteomics*. 1(2): 204-212; Rothe, A. *et al.* (2006). *The FASEB Journal*. 20(10):1599-1610).

50 Los polipéptidos pueden adoptar estructuras tridimensionales que son capaces de unirse a otras moléculas biológicas con ciertos grados de afinidad y especificidad. Algunos se unirán con una afinidad y especificidad muy altas. Se rellenará una biblioteca de secuencias de polipéptido al azar con moléculas con una amplia variedad de estructuras tridimensionales. Con el fin de aislar un polipéptido con una conformación que interactúa con una proteína diana específica, pueden prepararse secuencias individuales a partir de la biblioteca y someterse a prueba o examinarse para determinar su afinidad frente a la diana. Sin embargo, para bibliotecas muy grandes (>10<sup>6</sup> miembros), el examen de secuencias individuales para determinar la afinidad de unión no es viable. Para superar esta limitación, se han desarrollado varias técnicas para seleccionar polipéptidos novedosos a partir de mezclas extremadamente grandes y complejas gracias a su afinidad de unión frente a una diana. Dado que se predice que los polipéptidos de unión con alta afinidad están presentes a una frecuencia muy baja dentro de la población, estos métodos de selección se basan en mantener una unión física entre el polipéptido y el material genético (generalmente un ácido nucleico tal como ADN o ARN) que codifica para el polipéptido de modo que la selección del polipéptido incluye automáticamente la selección de un ácido nucleico que codifica para el mismo. El ácido nucleico que codifica para el polipéptido seleccionado puede amplificarse y secuenciarse para revelar la secuencia tanto del ácido nucleico como del polipéptido. En un enfoque, presentación en fago (véase Cwirla, S.E. *et al.* (1990). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87:6378-6382; Dower, W.J. y Cwirla, S.E. patentes estadounidenses n.<sup>os</sup> 5.427.908 y 5.580.717), cada miembro polipeptídico aleatorio de la biblioteca se presenta sobre la superficie de una partícula de bacteriófago como parte de una proteína de fusión entre el polipéptido y una de las proteínas de recubrimiento de fago. La partícula de fago proporciona la unión entre el polipéptido y el ADN codificante ubicándolos conjuntamente dentro de la misma entidad física, y posteriormente puede amplificarse el ADN

codificante infectando bacterias con el fago seleccionado. En otro enfoque, presentación en ribosoma (véase Kawasaki, G.H. patentes estadounidenses n.ºs 5.658.754 y 5.643.768), se traduce *in vitro* una mezcla de moléculas de ARN mensajero (ARNm) de una manera que produce, para cada ARNm en la mezcla, un complejo estabilizado de ribosoma, ARNm y polipéptido recién sintetizado que sobresale a partir de ribosoma. Estabilizar el complejo permite mantenerlo junto mientras se examinan los polipéptidos para determinar la unión a una diana de interés. Los ARNm que codifican para los polipéptidos seleccionados pueden amplificarse usando reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y después caracterizarse, por ejemplo, mediante secuenciación.

En aún otro enfoque, presentación en ARNm (véase Szostak, J.W. y Roberts, R.W., patente estadounidense n.º 6.258.558), cada molécula de ARNm en la biblioteca se modifica mediante la adición covalente de un resto de tipo puromicina en su extremo 3'-terminal. El resto de tipo puromicina es un análogo de tallo aceptor de aminoacil-ARNt que funciona como aceptor de peptidilo, y puede añadirse a una cadena de polipéptido en crecimiento mediante la actividad peptidil transferasa de un ribosoma que traduce el ARNm. Durante la traducción *in vitro*, el ARNm y el polipéptido codificado se unen de manera covalente a través del resto de tipo puromicina, creando una fusión de ARN-péptido. Tras seleccionar una molécula de fusión mediante unión de su componente de polipéptido a una diana, el componente de ARN de la molécula de fusión seleccionada puede amplificarse usando PCR, y después caracterizarse. Se han desarrollado varios otros métodos para producir una unión física entre un polipéptido y su ácido nucleico codificante para facilitar la selección y amplificación (véase Yanagawa, H., Nemoto, N., Miyamoto, E., y Husimi, Y., patente estadounidense n.º 6.361.943; Nemoto, H., Miyamoto-Sato, E., Husimi, H., y Yanagawa, H. (1997). FEBS Lett. 414:405-408; Gold, L., Tuerk, C., Pribnow, D., y Smith, J.D., patentes estadounidenses n.ºs 5.843.701 y 6.194.550; Williams, R.B., patente estadounidense n.º 6.962.781; Baskerville, S. y Bartel, D.P. (2002). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:9154-9159; Baskerville, D.S. y Bartel, D.P., patente estadounidense n.º 6.716.973; Sergeeva, A. *et al.* (2006). Adv. Drug Deliv. Rev. 58:1622-1654).

La presentación en ARNm es un método particularmente útil para crear grandes bibliotecas de polipéptidos. Por consiguiente, en el presente documento se divulgan métodos de selección de un polipéptido (o un ARNm que codifica para un polipéptido) que interacciona con proteína C5 del complemento. Una biblioteca contendrá generalmente al menos  $10^2$  miembros, más preferiblemente al menos  $10^6$  miembros, y más preferiblemente al menos  $10^9$  miembros (por ejemplo, cualquiera de los complejos de ARNm-polipéptido). En algunos casos, la biblioteca incluirá al menos  $10^{12}$  miembros o al menos  $10^{14}$  miembros. En general, los miembros diferirán unos de otros; sin embargo, se espera que haya algún grado de redundancia en cualquier biblioteca. La biblioteca puede existir como una única mezcla de todos los miembros, o puede dividirse en varias combinaciones contenidas en recipientes o pocillos independientes, que contienen cada uno un subconjunto de la biblioteca, o la biblioteca puede ser una colección de recipientes o pocillos en una placa, conteniendo cada recipiente o pocillo tan sólo uno o unos pocos miembros de la biblioteca.

Cada ARNm en la biblioteca puede comprender una secuencia de inicio de la traducción, un codón de iniciación y una región que codifica para polipéptido variable (por ejemplo, proteína o péptido corto) que se genera, por ejemplo, mediante ensamblaje aleatorio o semialeatorio de nucleótidos, y varía de un ARNm a otro ARNm en la biblioteca (aunque probablemente habrá algún grado de redundancia dentro de la biblioteca). La secuencia de inicio de la traducción, codón de iniciación y región que codifica para polipéptido variable pueden estar flanqueados por secuencias fijas conocidas que pueden usarse para la amplificación mediante PCR del ARNm, por ejemplo, tras la selección. Otras secuencias fijas que pueden estar presentes incluyen las correspondientes a secuencias que codifican para aminoácidos que pueden participar en reacciones de reticulación química o enzimática, de tal manera que el polipéptido producido puede modificarse o derivatizarse tras la traducción, o que codifican para una extensión C-terminal fijada tal como una etiqueta de polipéptido que puede facilitar la purificación de las fusiones de péptido-ARNm.

Una vez generada una biblioteca de ARNm derivatizada con puromicina, puede traducirse la biblioteca. Los polipéptidos resultantes (por ejemplo, polipéptidos presentados) estarán unidos a sus ARNm correspondientes tal como se describe en el presente documento (por ejemplo, como complejo de ARNm-polipéptido).

En la bibliografía se han descrito numerosos sistemas de traducción *in vitro*. Los sistemas más habituales usan lisados de eritrocitos de conejo, extractos de germen de trigo, o extractos de *E. coli*, que están disponibles a partir de varias fuentes comerciales en forma de kit (por ejemplo, Ambion, Austin, TX; Promega, Madison, WI; Novagen/EMD Chemicals, Gibbstown, NJ; Qiagen, Valencia, CA).

A diferencia de la presentación en fagos u otros sistemas que se basan en la traducción dentro de células, la presentación en ARNm puede adaptarse para producir directamente bibliotecas de compuestos peptidomiméticos realizando traducción *in vitro* con aminoácidos no naturales o no convencionales. Los 20 aminoácidos proteínogénicos naturales se identifican y se hace referencia a los mismos en el presente documento mediante sus designaciones o bien de una letra o bien de tres letras de la siguiente manera: ácido aspártico (Asp:D), isoleucina (Ile:I), treonina (Thr:T), leucina (Leu:L), serina (Ser:S), tirosina (Tyr:Y), ácido glutámico (Glu:E), fenilalanina (Phe:F), prolina (Pro:P), histidina (His:H), glicina (Gly:G), lisina (Lys:K), alanina (Ala:A), arginina (Arg:R), cisteína (Cys:C), triptófano (Trp:W), valina (Val:V), glutamina (Gln:Q) metionina (Met:M), asparagina (Asn:N). Los aminoácidos que se producen de manera natural existen en sus formas estereoisoméricas levógiros (L). Los aminoácidos a los que se

hace referencia en el presente documento son los estereoisómeros L excepto cuando se indique lo contrario.

Los aminoácidos no naturales tienen cadenas laterales u otras características no presentes en los 20 aminoácidos que se producen de manera natural indicados anteriormente e incluyen, pero no se limitan a: N-metil-aminoácidos, N-alquil-aminoácidos, aminoácidos sustituidos en alfa, alfa, beta-aminoácidos, alfa-hidroxi-aminoácidos, D-aminoácidos, y otros aminoácidos no naturales conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Josephson *et al.*, (2005) J. Am. Chem. Soc. 127: 11727-11735; Forster, A.C. *et al.* (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100: 6353-6357; Subtelny *et al.*, (2008) J. Am. Chem. Soc. 130: 6131-6136; Hartman, M.C.T. *et al.* (2007) PLoS ONE 2:e972; y Hartman *et al.*, (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:4356-4361).

Puede usarse esencialmente cualquier aminoácido que, cuando se une a un ARNt apropiado, pueda ensamblarse para dar un polímero mediante ribosomas natural o mutantes (véase Sando, S. *et al.*, (2007) J. Am. Chem. Soc. 129:6180-6186; Dedkova, L. *et al.* (2003) J. Am. Chem. Soc. 125: 6616-6617; Josephson, K., Hartman, M.C.T., y Szostak, J.W. (2005) J. Am. Chem. Soc. 127:11727-11735; Forster, A.C. *et al.* (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:6353-6357; Subtelny, A.O., Hartman, M.C.T., y Szostak, J.W. (2008) J. Am. Chem. Soc. 130:6131-6136; y Hartman, M.C.T. *et al.* (2007) PLoS ONE 2:e972).

Cuando se desean aminoácidos no naturales, puede resultar ventajoso usar un sistema de traducción purificado que carece de ARNt aminoacilados endógenos (Shimizu, Y. *et al.* (2001) Nat. Biotech. 19:751-755; Josephson, K., Hartman, M.C.T., y Szostak, J.W. (2005) J. Am. Chem. Soc. 127: 11727-11735; Forster, A.C. *et al.* (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100: 6353-6357). Si se usan aminoácidos no naturales con un sistema de traducción *in vitro* basado en un lisado o extracto, puede ser deseable agotar los ARNt endógenos del extracto, tal como se describió anteriormente (véase Jackson, R.J., Naphine, S., y Brierley, I. (2001) RNA 7:765-773). Está comercialmente disponible un sistema basado en factores de traducción de *E. coli* purificados (PUREXPRESS™; New England Biolabs, Ipswich, MA). Estos sistemas son particularmente útiles para la traducción con aminoácidos no naturales para producir compuestos peptidomiméticos.

Cuando se usan aminoácidos no naturales con un sistema de traducción *in vitro* basado en un lisado o extracto, la traducción depende de la carga enzimática de aminoácidos sobre ARNt mediante ARNt sintetasas, todos los cuales son componentes de los extractos. Alternativamente, los sistemas de traducción *in vitro* que usan ribosomas y factores de traducción purificados, o extractos agotados en cuanto a ARNt, requieren que se proporcionen ARNt aminoacilados. En estos casos, pueden cargarse ARNt sintetizados *in vitro* o purificados con aminoácidos que usan procedimientos químicos (véase Frankel, A., Millward, S.W., y Roberts, R.W. (2003) Chem. Biol. 10:1043-1050) o enzimáticos (Josephson, K., Hartman, M.C.T., y Szostak, J.W. (2005) J. Am. Chem. Soc. 127: 11727-11735; Murakami, H. *et al.* (2006) Nat. Methods 3:357-359).

Numerosas publicaciones describen la recuperación de polipéptidos presentados en ARNm a partir de complejos de traducción, y son adecuados para su uso con los métodos descritos en el presente documento (Liu, R. *et al.* (2000). Methods Enzymol. 318:268-293; Baggio, R. *et al.* (2002). J. Mol. Recognit. 15:126-134; patente estadounidense n.º 6.261.804). La recuperación de polipéptidos presentados en ARNm puede facilitarse mediante el uso de diversas "etiquetas" que se incluyen en el polipéptido mediante traducción de secuencias fijadas de la secuencia que codifica para polipéptido y que se unen a sustratos o moléculas específicos. Están comercialmente disponibles numerosos reactivos para capturar tales etiquetas, incluyendo reactivos para capturar la etiqueta de His, etiqueta de FLAG, etiqueta de glutatión-S-transferasa (GST), etiqueta de estrep., etiqueta de VHS, etiqueta de T7, etiqueta de S, etiqueta de DsbA, etiqueta de DsbC, etiqueta de Nus, etiqueta de myc, etiqueta de hemaglutinina (HA), o etiqueta de Trx (Novagen, Gibbstown, NJ; Pierce, Rockford, IL). También pueden aislarse polipéptidos presentados en ARNm mediante unión de una cola de poliA en el ARNm a resina de polidT, o una combinación de una cola de poliA y una etiqueta de His.

Tras haberse realizado la reacción de traducción *in vitro*, y antes de la etapa de selección, normalmente se somete la porción de ARNm del ARN funcionalizado a transcripción inversa para producir una molécula híbrida de ARN-ADN. Esto sirve para proteger el ARN frente a degradación, y también evita que el ARN se pliegue para dar una estructura secundaria que puede unirse a la diana de selección, lo cual conduciría a la selección de productos inapropiados (por ejemplo, la selección de aptámeros de ARN en vez de aptámeros de polipéptido).

Tras la traducción *in vitro* y el aislamiento de fusiones de polipéptido-ARNm, puede modificarse el resto de polipéptido mediante reticulación intramolecular o intermolecular, conjugación química, escisión enzimática, truncamiento o extensión con monómeros de aminoácido adicionales. Una manera de lograr esto es incorporando aminoácidos no naturales con cadenas laterales reactivas en los polipéptidos que constituyen la biblioteca. Tras la traducción, pueden hacerse reaccionar los polipéptidos recién formados con moléculas que reaccionan específicamente con la cadena lateral reactiva del aminoácido incorporado. Por ejemplo, puede incorporarse un aminoácido con una cadena lateral de alquino terminal en la biblioteca de polipéptidos y posteriormente hacerse reaccionar un azúcar de azido, creando una biblioteca de polipéptidos presentados con azúcares unidos en las posiciones de las cadenas laterales de alquino (Josephson, K., Hartman, M.C.T., y Szostak, J.W. (2005) J. Am. Chem. Soc. 127: 11727-11735). Puede usarse una variedad de cadenas laterales reactivas para tal conjugación postraduccional, incluyendo aminas, grupos carboxilo, azidas, alquinos terminales, alquenos y tioles.

Una modificación particularmente útil se basa en la reticulación de aminoácidos para producir estructuras cíclicas. Las regiones cíclicas en un polipéptido contienen un dominio rígido, que reduce la flexibilidad conformacional y los grados de libertad de rotación, conduciendo a una unión con afinidad muy alta a proteínas diana. Hay varios métodos para ciclar un polipéptido disponibles para los expertos en la técnica. Normalmente, se aprovecha la reactividad química de cadenas laterales de aminoácidos específicas y/o los extremos carboxilo o amino-terminales del polipéptido para reticular dos sitios del polipéptido para producir una molécula cíclica. En un método, el grupo tiol de un residuo de cisteína se reticula con otro residuo de cisteína para formar un enlace disulfuro. En algunos casos, los grupos tiol de residuos de cisteína reaccionan con grupos bromometilo de moléculas de poli(bromometil)benceno para formar uniones estables (véase Timmerman, P. *et al.*, (2005) *ChemBioChem* 6:821-824). Las moléculas de poli(bromometil)benceno pueden incluir, pero no se limitan a, 1,2-bis(bromometil)benceno, 1,3-bis(bromometil)benceno y 1,4-bis(bromometil)benceno. Pueden usarse moléculas de bis, tris y tetrakis(bromometil)benceno, por ejemplo, para generar restos de puente para producir polipéptidos con uno, dos o tres bucles, respectivamente. Los grupos bromometilo de una molécula de poli(bromometil)benceno pueden estar dispuestos en el anillo de benceno en carbonos de anillo adyacentes (orto- u o-), con un carbono de anillo separando los dos grupos (meta- o m-) o en carbonos de anillo opuestos (para- o p-). En algunos casos, se usa m-bis(bromometil)benceno (también denominado en el presente documento m-dibromoxileno) en la formación de polipéptidos cíclicos. En algunos casos, se usan o-bis(bromometil)benceno (también denominado en el presente documento o-dibromoxileno) o p-bis(bromometil)benceno (también denominado en el presente documento p-dibromoxileno) en la formación de polipéptidos cíclicos. En algunos casos, grupos tiol de residuos de cisteína reaccionan con otros reactivos que comprenden uno o más grupos funcionales de bromo para formar uniones estables. Tales reactivos pueden incluir, pero no se limitan a, poli(bromometil)piridinas (incluyendo, pero sin limitarse a, 2,6-bis(bromometil)piridina), poli(bromometil)alquilbencenos (incluyendo, pero sin limitarse a, 1,2-bis(bromometil)-4-alquilbenceno) y/o (E)-1,4-dibromobut-2-eno.

En otro método a modo de ejemplo, se reticulan un grupo amino de cadena lateral y un grupo amino terminal con glutarato de disuccinimidilo (véase Millward, S.W. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 127:14142-14143, 2005). En otros enfoques, se logra la ciclación formando un enlace tioéter entre dos sitios en el polipéptido (véase Timmerman, P. *et al.*, (2005) *ChemBioChem* 6:821-824). Un método enzimático se basa en la reacción entre (1) una cisteína y (2) un grupo deshidroalanina o deshidrobutirina, catalizada por una sintetasa lantibiótica, para crear el enlace tioéter (véase Levengood, M.R. y Van der Donk, W.A., *Bioorg. y Med. Chem. Lett.* 18:3025-3028, 2008). El grupo funcional deshidro también puede generarse químicamente mediante la oxidación de cadenas laterales de aminoácidos que contienen selenio incorporadas durante la traducción (véase Seebeck, F.P. y Szostak, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* 2006).

Una biblioteca de fusiones de ARNm-polipéptido (también denominada en el presente documento biblioteca de presentación en ARNm) generada usando los métodos descritos anteriormente, y que puede haberse sometido o no a una modificación postraduccional (tal como ciclación del polipéptido, tal como se describió anteriormente), puede someterse a una etapa de selección discontinua para aislar los complejos que presentan polipéptidos deseables.

Normalmente, se conjuga C5 con un sustrato sólido, tal como una perla de polímero sintético o de agarosa. Hay numerosos métodos disponibles para inmovilizar C5 en un soporte sólido. En un método particularmente útil, se conjuga C5 a biotina y se usan perlas de estreptavidina para inmovilizar la proteína. Se mezclan las perlas que comprenden el C5 inmovilizado con la biblioteca de presentación en ARNm y se incuban en condiciones (por ejemplo, temperatura, fuerza iónica, cationes divalentes y moléculas de unión de competencia) que permiten que miembros específicos de la biblioteca se unan a la diana. Alternativamente, la enzima biotinilada puede estar libre en disolución y, tras unirse a un polipéptido apropiado, las fusiones de ARNm-polipéptido unidas a C5 se capturan mediante perlas modificadas de manera apropiada.

Las condiciones de unión pueden variarse con el fin de cambiar la rigurosidad de la selección. Por ejemplo, pueden añadirse bajas concentraciones de un agente de unión de competencia para garantizar que los polipéptidos seleccionados tienen una afinidad relativamente superior. Alternativamente, puede elegirse el periodo de incubación para que sea muy breve, de tal manera que sólo se aislarán los polipéptidos con altas velocidades  $k_{on}$  (velocidad de asociación). De esta manera, las condiciones de incubación desempeñan un papel importante en la determinación de las propiedades de los polipéptidos seleccionados. También pueden emplearse selecciones negativas. En este caso, se lleva a cabo una selección para eliminar polipéptidos con afinidad por el sustrato al que se une la diana (por ejemplo, Sepharose) aplicando la biblioteca presentada a perlas de sustrato que carecen de la proteína diana. Esta etapa puede eliminar los ARNm y sus polipéptidos codificados que no son específicos para la proteína diana. Están disponibles numerosas referencias que describen cómo realizar experimentos de selección (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.258.558, Smith, G.P. y Petrenko, V.A., (1997) *Chem. Rev.* 97:391-410; Keefe, A.D. y Szostak, J.W. (2001) *Nature* 15:715-718; Baggio, R. *et al.* (2002) *J. Mol. Recog.* 15:126-134 y Sergeeva, A. *et al.* (2006) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 58:1622-1654).

Se espera que la frecuencia a la que están presentes moléculas de unión en una biblioteca de secuencias aleatorias sea muy baja. Por tanto, en la etapa de selección inicial, deben recuperarse muy pocos polipéptidos que cumplan los criterios de selección (y sus ARNm asociados). Normalmente, se repite la selección con ARNm seleccionados de la

primera ronda de selección. Esto se logra usando PCR para amplificar los ARNm o los ADNc correspondientes seleccionados en la primera ronda, seguido por transcripción *in vitro* para producir una nueva biblioteca de ARNm. Se usan cebadores de PCR correspondientes a los extremos 5' y 3' de los ARNm en la biblioteca. Normalmente, el cebador en 5' se extenderá en el sentido de 5' más allá del extremo del ARNm de modo que se añade un promotor bacteriano, tal como un promotor de T7, al extremo 5' de cada molécula amplificada. Una vez amplificado, puede usarse el ADN bicatenario en una reacción de transcripción *in vitro* para generar el ARNm para una ronda de selección posterior.

El procedimiento de selección normalmente implica varias rondas o ciclos, en los que la combinación de moléculas seleccionadas se enriquece cada vez más en un conjunto específico de secuencias al final de cada ronda. Las condiciones de selección pueden ser las mismas para cada ronda, o las condiciones pueden cambiar, por ejemplo, con el fin de aumentar la rigurosidad de selección en rondas posteriores. El avance de la selección puede monitorizarse mediante el uso de aminoácidos marcados de manera isotópica, tales como <sup>35</sup>S-metionina. Se mide la cantidad de polipéptido radiomarcado unido a la diana en cada ronda, y un aumento progresivo de radioetiqueta recuperada es indicativo de un aumento progresivo de moléculas de ARN que codifican para polipéptidos con afinidad de unión para la diana. Tras cualquier ronda, los productos de PCR pueden clonarse y secuenciarse. Generalmente, se realizan clonación y secuenciación tras una ronda en la que se recuperan cantidades apreciables (por ejemplo >2% sobre el fondo con respecto a perlas que carecen de C5 inmovilizado) de polipéptido radiomarcado en la combinación unida a diana. Las secuencias que se encuentran en múltiples aislados son candidatas para codificar para polipéptidos que se unen específicamente a la diana. Alternativamente, puede realizarse secuenciación de alto rendimiento de miles de clones tras la primera ronda o rondas posteriores. Las secuencias que aumentan de frecuencia entre, por ejemplo, la tercera y la cuarta ronda son candidatas para codificar para polipéptidos que se unen específicamente a la diana. El polipéptido codificado por cualquier secuencia puede traducirse o sintetizarse y someterse a prueba para determinar la afinidad de unión a la proteína diana original usada en la selección.

Las bibliotecas y métodos divulgados en el presente documento pueden usarse para optimizar la función o las propiedades de un polipéptido. En un enfoque, se usa PCR mutagénica (Keefe, A.D. y Szostak, J.W. (2001). Nature 15:715-718) para introducir variación de secuencia en la biblioteca una vez enriquecida la población en polipéptidos con un determinado nivel de afinidad de unión. Alternativamente, una única secuencia de ARN que codifica para un polipéptido con propiedades de unión definidas puede repetirse pero con un nivel definido de mutaciones, o puede realizarse PCR mutagénica para producir una combinación de moléculas mutantes. Tras la traducción *in vitro* se espera que la mezcla resultante de moléculas de ARNm producidas a partir de una combinación de este tipo codifiquen para polipéptidos con una gama de afinidades mejoradas, similares o reducidas en comparación con la secuencia de partida, y puede esperarse que una selección realizada con ARNm a partir de una combinación de este tipo identifique polipéptidos con afinidad mejorada si se usa un régimen de rigurosidad apropiado durante la selección.

En un segundo enfoque, se realiza optimización de una manera dirigida. Se somete una secuencia que codifica para un polipéptido con propiedades de unión o funcionales establecidas a mutagénesis dirigida al sitio, mediante lo cual se produce una serie de secuencias, teniendo cada secuencia un codón sustituido, por ejemplo, por un codón de alanina. El número de secuencias en el conjunto es igual al número de residuos de aminoácido que van a mutarse. Tras la traducción *in vitro*, se somete a prueba el producto de polipéptido de cada mutante de "exploración con alanina" para determinar propiedades de unión o funcionales. Se considera que los sitios en los que una sustitución por alanina afecta a la unión o función del polipéptido son residuos críticos. De manera similar, puede realizarse una exploración con N-metilo, de tal manera que cada residuo se sustituye por el derivado de N-metilo, y pueden identificarse posiciones en la estructura principal de polipéptido que pueden tolerar sustituciones con N-metilo.

Alternativamente, las secuencias pueden combinarse, someterse a una o más rondas de una selección de alta rigurosidad, y se aísla una combinación de secuencias que representan polipéptidos de unión con alta afinidad. Se identifican residuos críticos tras la secuenciación de ADN del ADN recuperado como aquellos que no pueden sustituirse por un residuo de alanina sin pérdida de actividad. Una vez identificados los residuos críticos, se produce una combinación de moléculas de ARNm que codifican para una amplia variedad de aminoácidos naturales (o no naturales) en cada posición crítica. La combinación resultante se somete a una o más rondas de una selección de alta rigurosidad (con la mezcla apropiada de ARNt cargados con aminoácidos naturales o no naturales), y se aíslan secuencias que representan polipéptidos de unión con alta afinidad tras la traducción *in vitro*. De esta manera, puede identificarse un polipéptido óptimo. Dado que la secuencia óptima puede no identificarse necesariamente combinando residuos óptimos en sitios individuales, resulta útil someter a prueba mutaciones en múltiples sitios en combinación.

Tanto la exploración con alanina como con N-metilo también pueden realizarse usando enfoques de síntesis química, tales como síntesis de polipéptidos en fase sólida (véase por ejemplo, Coin, I *et al.* (2007); Nature Protocols 2 (12):3247-56).

Una vez identificada una combinación, población o subconjunto de polipéptidos, pueden evaluarse para determinar aplicaciones terapéuticas o de diagnóstico, incluyendo propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas

mejoradas.

En algunos casos, se evalúan polipéptidos para determinar una o más de afinidad de unión a diana, actividad en ensayos bioquímicos o basados en células, resistencia a proteasa, capacidad de penetración *in vitro* o *in vivo*, propiedades relacionadas con la idoneidad para su uso como agente farmacéutico tales como unión a proteínas en plasma, metabolismo (en microsomas, hepatocitos o plasma), inhibición de P-glicoproteína (Pgp) e inhibición de citocromo P450. Los polipéptidos divulgados en el presente documento también pueden someterse a pruebas para determinar la biodisponibilidad oral, toxicidad, inhibición de producto génico relacionado con éter a go-go humano (hERG), semivida en circulación, otros parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, y eficacia en modelos de enfermedad en animales.

#### Polipéptidos

Una vez identificado un único polipéptido o una combinación de moléculas de polipéptido candidatas, pueden someterse a una o más rondas de optimización de la relación estructura-actividad (SAR) usando técnicas de síntesis química y de polipéptidos convencionales. Tal optimización puede incluir consideraciones tales como evitar cadenas laterales con carga polar (Asp, Glu, Arg, Lys) que pueden inhibir la penetración celular, evitación de cadenas laterales que suponen impedimentos metabólicos (Tyr, Met, Trp, Cys), mejorar la solubilidad, evitación de peso molecular innecesario, evitación de enlaces rotatorios y alterar la lipofilia.

Un objetivo de la presente divulgación es proporcionar compuestos peptidomiméticos cíclicos diseñados para ser metabólicamente estables, con capacidad de penetración celular y/o disponibles por vía oral.

#### Variantes de aminoácidos

Tal como se usa en el presente documento, el término "aminoácido" incluye los residuos de los aminoácidos naturales así como aminoácidos no naturales. El término también incluye aminoácidos que portan un grupo protector de amino convencional (por ejemplo acetilo o benciloxicarbonilo), así como aminoácidos naturales y no naturales protegidos en el extremo carboxilo-terminal (por ejemplo, como amida o éster alquílico (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenílico o bencilico; o como alfa-metilbencil-amida). Los expertos en la técnica conocen otros grupos protectores de amino y carboxilo adecuados (véase por ejemplo, Greene, T. W.; Wutz, P. G. M., *Protecting Groups In Organic Synthesis*; segunda edición, 1991, Nueva York, John Wiley & sons, Inc., y documentos citados en el mismo). Los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos divulgados en el presente documento también pueden incluir aminoácidos modificados.

Los aminoácidos no naturales útiles para la optimización de polipéptidos y/o composiciones de polipéptidos incluyen, pero no se limitan a, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico, ácido 1-amino-2,3-hidro-1H-indeno-1-carboxílico, homolisina, homoarginina, homoserina, ácido 2-aminoadípico, ácido 3-aminoadípico, beta-alanina, ácido aminopropiónico, ácido 2-aminobutírico, ácido 4-aminobutírico, ácido 5-aminopentanoico, ácido 5-aminohexanoico, ácido 6-aminocaproico, ácido 2-aminoheptanoico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 3-aminoisobutírico, ácido 2-aminopimélico, desmosina, ácido 2,3-diaminopropiónico, N-etilglicina, N-etilaspargina, homoprolina, hidroxilisina, alo-hidroxilisina, 3-hidroxi prolina, 4-hidroxi prolina, isodesmosina, alo-isoleucina, N-metilpentilglicina, naftilalanina, ornitina, pentilglicina, tioprolina, norvalina, terc-butilglicina, fenilglicina, azatriptófano, 5-azatriptófano, 7-azatriptófano, 4-fluorofenilalanina, penicilamina, sarcosina, homocisteína, ácido 1-aminociclopropanocarboxílico, ácido 1-aminociclobutanocarboxílico, ácido 1-aminociclopentanocarboxílico, ácido 1-aminociclohexanocarboxílico, ácido 4-aminotetrahydro-2H-piran-4-carboxílico, ácido (S)-2-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)propanoico, ciclopentilglicina, ciclohexilglicina, ciclopropilglicina, η-ω-metilarginina, 4-clorofenilalanina, 3-clorotirosina, 3-fluorotirosina, 5-fluorotriptófano, 5-clorotriptófano, citrulina, 4-cloro-homofenilalanina, homofenilalanina, 4-aminometil-fenilalanina, 3-aminometil-fenilalanina, octilglicina, norleucina, ácido tranexámico, ácido 2-aminopentanoico, ácido 2-aminohexanoico, ácido 2-aminoheptanoico, ácido 2-aminooctanoico, ácido 2-aminononanoico, ácido 2-aminodecanoico, ácido 2-aminoundecanoico, ácido 2-aminododecanoico, ácido aminovalérico, y ácido 2-(2-aminoetoxi)acético, ácido pipercolico, 2-carboxi-azetidina, hexafluoroisoleucina, 3-fluoroisoleucina, ácido 2-amino-4,4-difluoro-3-metilbutanoico, 3-fluoro-isoleucina, 4-fluoroisoleucina, 5-fluoroisoleucina, 4-metil-fenilglicina, 4-etil-fenilglicina, 4-isopropil-fenilglicina, ácido (S)-2-amino-5-azidopentanoico (también denominado en el presente documento "X02"), ácido (S)-2-aminohept-6-enoico (también denominado en el presente documento "X30"), ácido (S)-2-aminopent-4-inoico (también denominado en el presente documento "X31"), ácido (S)-2-aminopent-4-enoico (también denominado en el presente documento "X12"), ácido (S)-2-amino-5-(3-metilguanidino)pentanoico, ácido (S)-2-amino-3-(4-(aminometil)fenil)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(3-(aminometil)fenil)propanoico, ácido (S)-2-amino-4-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)butanoico, (S)-leucinol, (S)-valinol, (S)-terc-leucinol, (R)-3-metilbutan-2-amina, (S)-2-metil-1-fenilpropan-1-amina, y (S)-N,2-dimetil-1-(piridin-2-il)propan-1-amina, ácido (S)-2-amino-3-(oxazol-2-il)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(oxazol-5-il)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)propanoico, y ácido (S)-2-amino-3-(1H-indazol-3-il)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(oxazol-2-il)butanoico, ácido (S)-2-amino-3-(oxazol-5-il)butanoico, ácido (S)-2-amino-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)butanoico, ácido (S)-2-amino-3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)butanoico, ácido (S)-2-amino-3-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)butanoico, y ácido (S)-2-amino-3-(1H-indazol-3-il)butanoico, ácido 2-(2'-MeO-fenil)-2-aminoacético, ácido tetrahydro-3-isoquinolincarboxílico y estereoisómeros de

los mismos (incluyendo, pero sin limitarse a, isómeros D y L).

5 Los aminoácidos no naturales adicionales que son útiles en la optimización de polipéptidos o composiciones de polipéptidos incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos fluorados en los que uno o más átomos de hidrógeno unidos a carbono se sustituyen por flúor. El número de átomos de flúor incluidos puede oscilar desde 1 hasta, e incluyendo, todos los átomos de hidrógeno. Los ejemplos de tales aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, 3-fluoroprolina, 3,3-difluoroprolina, 4-fluoroprolina, 4,4-difluoroprolina, 3,4-difluoroprolina, 3,3,4,4-tetrafluoroprolina, 4-fluorotriptófano, 5-fluorotriptófano, 6-fluorotriptófano, 7-fluorotriptófano, y estereoisómeros de los mismos.

10 Los aminoácidos no naturales adicionales que son útiles en la optimización de polipéptidos o composiciones de polipéptidos, pero no se limitan a, los que están disustituídos en el carbono  $\alpha$ . Estos incluyen aminoácidos en los que los dos sustituyentes en el carbono  $\alpha$  son iguales, por ejemplo ácido  $\alpha$ -amino-isobutírico, y ácido 2-amino-2-etilbutanoico, así como aquellos en los que los sustituyentes son diferentes, por ejemplo  $\alpha$ -metilfenilglicina y  $\alpha$ -metilprolina. Además, los sustituyentes en el carbono  $\alpha$  pueden tomarse juntos para formar un anillo, por ejemplo  
15 ácido 1-aminociclopentanocarboxílico, ácido 1-aminociclobutanocarboxílico, ácido 1-aminociclohexancarboxílico, ácido 3-aminotetrahidrofuran-3-carboxílico, ácido 3-aminotetrahidropiran-3-carboxílico, ácido 4-aminotetrahidropiran-4-carboxílico, ácido 3-aminopirrolidin-3-carboxílico, ácido 3-aminopiperidin-3-carboxílico, ácido 4-aminopiperidin-4-carboxílico, y estereoisómeros de los mismos.

20 Los aminoácidos no naturales adicionales que son útiles en la optimización de polipéptidos o composiciones de polipéptidos incluyen, pero no se limitan a, análogos de triptófano en los que el sistema de anillo de indol se sustituye por otro sistema de anillo bicíclico de 9 ó 10 miembros que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S. Cada sistema de anillo puede estar saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado. El sistema de anillo puede estar sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes en cualquier átomo que puede sustituirse. Cada sustituyente se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, COOR, CONRR', oxo, OR, NRR'. Cada R y R' se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-20.

30 En algunos casos, los análogos de triptófano (también denominados en el presente documento "análogos de triptófano") que son útiles en la optimización de polipéptidos o composiciones de polipéptidos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorotriptófano [(5-F)W], 5-metil-O-triptófano [(5-MeO)W], 1-metiltriptófano [(1-Me-W) o (1-Me)W], D-triptófano (D-Trp), azatriptófano (incluyendo, pero sin limitarse a, 4-azatriptófano, 7-azatriptófano y 5-azatriptófano), 5-clorotriptófano, 4-fluorotriptófano, 6-fluorotriptófano, 7-fluorotriptófano, y estereoisómeros de los mismos. Excepto cuando se indique lo contrario, el término "azatriptófano" y su abreviatura, "azaTrp", tal como se usan en el presente documento, se refieren a 7-azatriptófano.

40 Los residuos de aminoácido modificados útiles para la optimización de polipéptidos y/o composiciones de polipéptidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos que están químicamente bloqueados, de manera reversible o irreversible, o químicamente modificados en su grupo amino N-terminal o sus grupos de cadena lateral, o químicamente modificados en la estructura principal de amida, tales como, por ejemplo, N-metilados, estereoisómeros D (aminoácidos no naturales) y L (aminoácidos naturales) o residuos en los que los grupos funcionales de cadena lateral están químicamente modificados para dar otro grupo funcional. Por ejemplo, los aminoácidos modificados incluyen, sin limitación, sulfóxido de metionina; metionina-sulfona; éster beta-metilico de ácido aspártico, un aminoácido de ácido aspártico modificado; N-etilglicina, un aminoácido de glicina modificado; o  
45 alanina-carboxamida, y un aminoácido de alanina modificado. Pueden adquirirse aminoácidos no naturales de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), Bachem (Torrance, CA) u otros proveedores. Los aminoácidos no naturales pueden incluir además cualquiera de los indicados en la tabla 2 de la publicación de patente estadounidense US 2011/0172126.

50 En algunos casos, las secuencias de aminoácidos de polipéptidos y/o composiciones de polipéptidos pueden comprender únicamente aminoácidos que se producen de manera natural. Aunque en la técnica se conoce que los términos péptidos, polipéptidos y/o fragmentos de los mismos implican un tamaño relativo, no debe considerarse que estos términos, tal como se usan en el presente documento, sean limitativos con respecto al tamaño de las diversas moléculas basadas en polipéptidos a las que se hace referencia en el presente documento, a menos que se indique  
55 lo contrario. En algunos casos, los polipéptidos pueden comprender aminoácidos tanto que se producen de manera natural como que no se producen de manera natural y/o modificados o estar compuestos exclusivamente por aminoácidos que no se producen de manera natural.

#### 60 *Variantes de polipéptidos*

Cualquier molécula basada en aminoácidos (naturales o no naturales) puede denominarse "polipéptido" y este término abarca "péptidos", "compuestos peptidomiméticos" y "proteínas". Los polipéptidos también son una categoría de proteína y tradicionalmente se considera que su tamaño oscila desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 50 aminoácidos. Los dipéptidos, aquellos que tienen dos residuos de aminoácido, son una categoría de polipéptido al igual que los tripéptidos (polipéptidos que comprenden tres aminoácidos). Los  
65 polipéptidos de más de aproximadamente 50 aminoácidos se denominan generalmente "proteínas". Las secuencias

de polipéptido pueden ser lineales o cíclicas. Por ejemplo, un polipéptido cíclico puede prepararse o puede resultar de la formación de enlaces disulfuro entre dos residuos de cisteína en una secuencia. Un polipéptido puede ciclarse a través del extremo carboxilo-terminal, el extremo amino-terminal o a través de cualquier otro punto de unión conveniente, tal como, por ejemplo, a través del azufre de una cisteína o cualquier cadena lateral de un residuo de aminoácido u otra unión incluyendo, pero sin limitarse a, una unión de maleimida, una unión de amida, una unión de éster, una unión de éter, una unión de tiol-éter, una unión de hidrazona, o una unión de acetamida. En algunos casos, se forman polipéptidos cíclicos cuando una molécula actúa como resto de puente para unir dos o más regiones del polipéptido.

El término “variante de secuencia de aminoácidos” se refiere a polipéptidos con algunas diferencias en sus secuencias de aminoácidos en comparación con una secuencia de partida, de referencia o nativa. Las variantes de secuencia de aminoácidos pueden presentar sustituciones, deleciones y/o inserciones en determinadas posiciones dentro de la secuencia de aminoácidos. De manera habitual, las variantes presentarán al menos aproximadamente el 70% de homología con respecto a una secuencia nativa o de partida, y preferiblemente, serán homólogas al menos aproximadamente al 80%, más preferiblemente al menos aproximadamente al 90% con respecto a una secuencia nativa o de partida.

“Homología” tal como se aplica a secuencias de aminoácidos se define como el porcentaje de residuos en la secuencia de aminoácidos candidata que son idénticos a los residuos en la secuencia de aminoácidos de una segunda secuencia tras alinear las secuencias e introducir huecos, si es necesario, para lograr la máxima homología en porcentaje. En la técnica se conocen bien métodos y programas informáticos para la alineación. Se entiende que la homología depende de un cálculo de identidad en porcentaje pero el valor puede diferir debido a huecos y penalizaciones introducidos en el cálculo.

Por “homólogos” tal como se aplica a secuencias de aminoácidos quiere decirse la secuencia correspondiente de otra especie que tiene identidad sustancial con respecto a una segunda secuencia de una segunda especie.

Se pretende que “análogos” incluya variantes de secuencia de aminoácidos que difieren en una o más alteraciones de aminoácido, por ejemplo, sustituciones, adiciones o deleciones de residuos de aminoácido que todavía conservan una o más de las propiedades del polipéptido original o de partida.

En el presente documento se describen varios tipos de composiciones que incluyen polipéptidos que incluyen variantes y derivados. Estos incluyen derivados y variantes de sustitución, inserción, deleción y covalentes. El término “derivado” se usa como sinónimo del término “variante” y se refiere a una molécula que se ha modificado o cambiado de cualquier manera con respecto a una molécula de referencia o molécula de partida.

Como tales, en el presente documento se divulgan polipéptidos que contienen sustituciones, inserciones y/o adiciones, deleciones y modificaciones covalentes. Por ejemplo, pueden añadirse etiquetas de secuencia o aminoácidos, tales como una o más lisinas, a las secuencias de polipéptido divulgadas en el presente documento (por ejemplo, en los extremos N-terminal o C-terminal). Pueden usarse etiquetas de secuencia para la purificación o localización de polipéptidos. Pueden usarse lisinas para aumentar la solubilidad de polipéptidos o para permitir modificaciones específicas del sitio, tales como, pero sin limitarse a, biotilación o pegilación. En algunos casos, pueden destiobiotinilarse los polipéptidos. Tal como se usa en el presente documento, un polipéptido que está destiobiotinilado puede comprender un resto destiobiotina (Dtb) conjugado al grupo épsilon-amino de un residuo de lisina. Tales residuos de lisina pueden ser residuos C-terminales en algunos casos. Alternativamente, de manera opcional pueden deleccionarse residuos de aminoácido ubicados en las regiones carboxilo y amino-terminales de la secuencia de aminoácidos de un polipéptido, proporcionando secuencias truncadas. Alternativamente pueden deleccionarse determinados aminoácidos (por ejemplo, residuos C-terminales o N-terminales) dependiendo del uso de la secuencia, tal como, por ejemplo, expresión de la secuencia como parte de una secuencia más grande, que es soluble, o unida a un soporte sólido.

“Variantes de sustitución”, cuando se hace referencia a polipéptidos, son aquellos que tienen al menos un residuo de aminoácido en una secuencia nativa o de partida eliminado y un aminoácido diferente insertado en su lugar en la misma posición. Las sustituciones pueden ser individuales, en las que sólo se ha sustituido un aminoácido en la molécula, o pueden ser múltiples, en las que se han sustituido dos o más aminoácidos en la misma molécula.

Tal como se usa en el presente documento el término “sustitución de aminoácido conservativa” se refiere a la sustitución de un aminoácido que está normalmente presente en la secuencia por un aminoácido diferente de tamaño, carga o polaridad similares. Los ejemplos de sustituciones conservativas incluyen la sustitución de un residuo no polar (hidrófobo) tal como isoleucina, valina y leucina por otro residuo no polar. Asimismo, los ejemplos de sustituciones conservativas incluyen la sustitución de un residuo polar (hidrófilo) por otro tal como entre arginina y lisina, entre glutamina y asparagina, y entre glicina y serina. Adicionalmente, la sustitución de un residuo básico tal como lisina, arginina o histidina por otro, o la sustitución de un residuo ácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico por otro residuo ácido, son ejemplos adicionales de sustituciones conservativas. Los ejemplos de sustituciones no conservativas incluyen la sustitución de un residuo de aminoácido no polar (hidrófobo) tal como isoleucina, valina, leucina, alanina, metionina por un residuo polar (hidrófilo) tal como cisteína, glutamina, ácido

glutámico o lisina y/o un residuo polar por un residuo no polar.

Los "isósteros" son una de dos o más moléculas que muestran algo de similitud de propiedades biológicas como resultado de tener el mismo número de electrones totales o de valencia en la misma disposición y que consisten en diferentes átomos, no necesariamente el mismo número de átomos. Hay dos clases de isósteros, clásicos y no clásicos. Los isósteros clásicos tienen el mismo número de átomos y/o el mismo número de electrones de valencia mientras que los isósteros no clásicos son moléculas que producen un efecto biológico similar *in vivo* pero no tienen el mismo número de átomos y/o electrones de valencia.

Los "isósteros de enlace peptídico" se definen como isósteros que tienen propiedades que se asemejan a enlaces peptídicos. Los isósteros de enlace peptídico pueden ser de tipo lineal que comprende al menos una sustitución de enlace peptídico o pueden ser cíclicos y comprender una función amina y ácido carboxílico. Tal sustitución puede ser con cualquier resto que mejora las propiedades fisicoquímicas, estructurales o funcionales de la molécula. La sustitución del enlace peptídico puede aumentar la estabilidad metabólica de los polipéptidos y reducir o aumentar la flexibilidad. Los isósteros de enlace peptídico descritos en el presente documento pueden ser isósteros de mono, di, tri, tetra, penta, hexa, septa, octa, nona, o deca-enlaces peptídicos, lo que significa que pueden sustituirse al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 enlaces peptídicos. Los ejemplos no limitativos de isósteros de di-enlaces peptídicos lineales para enlaces (peptídicos) de amida incluyen tioamida, sulfonamida, sulfonato, fosfonamida, fosfonato, fosfotioato, fosfinato, alcanos, 1 ó 2-hidroxietileno, dihidroxietileno, enlace sencillo C-C (alcano), doble enlace C-C (alqueno), enlace triple C-C (alquino), enlace C-O (metilenoxi), enlace O-N o N-O (metilenimino), triazol, hidrazida, urea, cetona, enlace uretano, (di)haloalqueno, mercaptometileno, metilenamino, trifluoroetilamino, hidrazida, amidesoxi y otros conocidos por los expertos en la técnica.

Los isósteros de enlace peptídico también pueden ser moléculas cíclicas que están decoradas con una función amina y una función de ácido carboxílico. Los ejemplos no limitativos de isósteros de enlace peptídico cíclicos con tamaños de anillo variables incluyen carbociclos, azaciclos y oxaciclos. Los azaciclos pueden basarse en un núcleo de alcaloide que forma un isótero de estructura bicíclica. Un ejemplo de un isótero azacíclico incluye un isótero basado en un anillo de triazol formado mediante una cicloadición de azida-alquino catalizada por cobre. Los isósteros de enlace peptídico cíclicos descritos en el presente documento pueden ser isósteros cíclicos bi, tri, tetra, penta, hexa, septa, octa, nona, deca-peptídicos.

Las "variantes de inserción", cuando se hace referencia a polipéptidos, son aquellas con uno o más aminoácidos insertados inmediatamente adyacentes a un aminoácido en una posición particular en una secuencia nativa o de partida. "Inmediatamente adyacente" a un aminoácido significa conectado al grupo funcional o bien alfa-carboxilo o bien alfa-amino del aminoácido.

Las "variantes de delección", cuando se hace referencia a polipéptidos, son aquellas con uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos nativa o de partida eliminados. De manera habitual, las variantes de delección tendrán uno o más aminoácidos eliminados en una región particular de la molécula.

Las "variantes truncadas", cuando se hace referencia a polipéptidos, son aquellas con uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos nativa o de partida eliminados de cualquier extremo terminal del polipéptido.

Los polipéptidos pueden modificarse mediante la adición de uno o más grupos conjugados. En algunos casos, los polipéptidos pueden administrarse en combinación con una o más moléculas adicionales.

Tal como se usa en el presente documento, un "conjugado" se refiere a cualquier molécula o resto añadido a otra molécula. Los conjugados pueden estar basados en polipéptidos (aminoácidos) o no. Los conjugados pueden comprender lípidos, moléculas pequeñas, ARN, ADN, polipéptidos, polímeros, o combinaciones de los mismos. Funcionalmente, los conjugados pueden servir como moléculas de direccionamiento o pueden servir como carga útil que va a administrarse a una célula, órgano o tejido. Los conjugados son normalmente modificaciones covalentes introducidas haciendo reaccionar residuos de aminoácido seleccionados como diana o los extremos terminales del polipéptido con un agente de derivatización orgánico que es capaz de reaccionar con residuos terminales o cadenas laterales seleccionados. Tales modificaciones están dentro de las habilidades habituales en la técnica y se realizan sin experimentación excesiva.

El procedimiento de conjugación puede implicar pegilación, lipidación, albuminación, biotilación, destiobiotinilación, la adición de otras colas de polipéptido, o el injerto en dominios Fc de anticuerpo, regiones CDR de anticuerpos intactos, o dominios de anticuerpo producidos mediante varios medios. El conjugado puede incluir anclajes incluyendo resto oleato de colesterol, resto laurato de colesterol, un resto  $\alpha$ -tocoferol, un resto fitol, un resto oleato, o un resto éster de colesterol insaturado o un compuesto lipófilo seleccionado de acetanilidas, anilidas, aminoquinolinas, compuestos de benzhidrido, benzodiazepinas, benzofuranos, cannabinoides, polipéptidos cíclicos, dibenzoazepinas, glicósidos digitálicos, alcaloides de cornezuelo, flavonoides, imidazoles, quinolinas, macrólidos, naftalenos, opiáceos (tales como, pero sin limitarse a, morfina u otros fármacos psicoactivos), oxazinas, oxazoles, fenilalquilaminas, piperidinas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, pirrolidinas, pirrolidinonas, estilbenos, sulfonilureas, sulfonas, triazoles, tropanos y alcaloides de la vinca.

Tal como se usa en el presente documento, el término “derivado covalente”, cuando se hace referencia a un polipéptido, incluye modificación de un polipéptido nativo o de partida con un agente de derivatización orgánico proteico o no proteico, y/o modificación postraducciona. Las modificaciones covalentes se introducen tradicionalmente haciendo reaccionar residuos de aminoácido seleccionados como diana del polipéptido con un agente de derivatización orgánico que es capaz de reaccionar con residuos terminales o cadenas laterales seleccionados, o aprovechando mecanismos de modificaciones postraduccionales que funcionan en células huésped recombinantes seleccionadas. Los derivados covalentes resultantes son útiles en programas dirigidos a identificar residuos importantes para la actividad biológica, para inmunoensayos o para la preparación de anticuerpos anti-proteína para purificación por inmunoafinidad de la proteína recombinante. Tales modificaciones están dentro de las habilidades habituales en la técnica y se realizan sin experimentación excesiva.

Determinadas modificaciones postraduccionales son el resultado de la acción de células huésped recombinantes sobre un polipéptido expresado. Con frecuencia se desamidán tras la traducción los residuos de glutaminilo y asparaginilo para dar los residuos de glutamilo y aspartilo correspondientes. Alternativamente, estos residuos se desamidán en condiciones levemente ácidas. Cualquier forma de estos residuos puede estar presente en los polipéptidos producidos según la presente divulgación.

Otras modificaciones postraduccionales incluyen hidroxilación de prolina y lisina, fosforilación de grupos hidroxilo de residuos de tirosinilo, serilo o treonilo, metilación de los grupos alfa-amino de cadenas laterales de lisina, arginina y histidina (Creighton, T. E., *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W.H. Freeman & Co., San Francisco, 1983, págs. 79-86).

Las modificaciones covalentes incluyen específicamente la unión de polímeros no proteicos a polipéptidos. Los polímeros no proteicos pueden incluir un polímero sintético hidrófilo, es decir, un polímero no encontrado de otro modo en la naturaleza. Sin embargo, los polímeros que existen en la naturaleza y se producen mediante métodos recombinantes o *in vitro* son útiles, al igual que los polímeros que se aíslan de la naturaleza. En el presente documento se divulgan polímeros de polivinilo hidrófilos, por ejemplo poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona. Los polipéptidos pueden unirse a diversos polímeros no proteicos, tales como polietilenglicol, polipropilenglicol o polioxialquilenos, de la manera expuesta en las patentes estadounidenses n.ºs 4.640.835; 4.496.689; 4.301.144; 4.670.417; 4.791.192 ó 4.179.337.

Las “características”, cuando se hace referencia a polipéptidos, se definen como componentes basados en secuencia de aminoácidos diferenciados de una molécula. Las características del polipéptido de la presente invención incluyen manifestaciones en superficie, forma conformacional local, pliegues, bucles, semibucles, dominios, semidominios, sitios, extremos terminales o cualquier combinación de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, cuando se hace referencia a polipéptidos el término “pliegue” se refiere a la conformación resultante de una secuencia de aminoácidos tras minimización de energía. Un pliegue puede producirse a nivel secundario o terciario del proceso de plegamiento. Los ejemplos de pliegues de nivel secundario incluyen láminas beta y hélices alfa. Los ejemplos de pliegues terciarios incluyen dominios y regiones formados debido a agregación o separación de regiones fisicoquímicamente diferenciadas. Las regiones formadas de esta manera incluyen cavidades hidrófobas e hidrófilas, y similares.

Tal como se usa en el presente documento el término “giro”, tal como se refiere a conformación de proteína, significa una curva que altera la dirección de la estructura principal de un polipéptido y puede implicar uno, dos, tres o más residuos de aminoácido.

Tal como se usa en el presente documento cuando se hace referencia a polipéptidos el término “bucle” se refiere a una característica estructural de un polipéptido que puede servir para invertir la dirección de la estructura principal de un polipéptido. Cuando el bucle se encuentra en un polipéptido y sólo altera la dirección de la estructura principal, puede comprender cuatro o más residuos de aminoácido. Oliva *et al.* han identificado al menos 5 clases de bucles de proteína (Oliva, B. *et al.*, *J Mol Biol.* 7 de marzo de 1997; 266 (4): 814-30). Los bucles pueden estar abiertos o cerrados. Pueden formarse bucles cerrados o bucles “cíclicos” cuando dos aminoácidos se conectan mediante un resto de puente. El bucle cíclico comprende los aminoácidos a lo largo del polipéptido presentes entre los aminoácidos conectados en puente. Los bucles cíclicos pueden comprender 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más aminoácidos.

Tal como se usa en el presente documento cuando se hace referencia a polipéptidos el término “semibucle” se refiere a una porción de un bucle identificado que tiene al menos la mitad del número de residuos de aminoácido que el bucle a partir del cual se deriva. Se entiende que los bucles pueden no siempre contener un número par de residuos de aminoácido. Por tanto, en los casos en los que un bucle contiene o se identifica que comprende un número impar de aminoácidos, un semibucle del bucle de número impar comprenderá la porción de número entero o la siguiente porción de número entero del bucle (número de aminoácidos del bucle/2+/-0,5 aminoácidos). Por ejemplo, un bucle que se identifica como un bucle de 7 aminoácidos puede producir semibucles de 3 aminoácidos o de 4 aminoácidos (7/2=3,5+/-0,5 que es 3 ó 4).

Tal como se usa en el presente documento cuando se hace referencia a proteínas, el término “región” se refiere a una zona o área general. En algunos casos, cuando se hace referencia a una proteína, una región puede comprender una secuencia de aminoácidos lineal a lo largo de la proteína o puede comprender una estructura secundaria o terciaria específica y/o una o más características o dominios de proteína.

Tal como se usa en el presente documento, el término “dominio”, cuando se hace referencia a proteínas, se refiere a un motivo de un polipéptido que tiene una o más características o propiedades estructurales (tales como estructuras secundarias o terciarias) o funcionales identificables (por ejemplo, capacidad de unión, servir como sitio para interacciones proteína-proteína).

Tal como se usa en el presente documento, el término “semidominio”, cuando se hace referencia a proteínas, se refiere a una porción de un dominio identificado que tiene al menos la mitad del número de residuos de aminoácido que el dominio a partir del cual se deriva. Se entiende que los dominios pueden no siempre contener un número par de residuos de aminoácido. Por tanto, en los casos en los que un dominio contiene o se identifica que comprende un número impar de aminoácidos, un semidominio del dominio de número impar comprenderá la porción de número entero o la siguiente porción de número entero del dominio (número de aminoácidos del dominio/2+/-0,5 aminoácidos). Por ejemplo, un dominio que se identifica como un dominio de 7 aminoácidos puede producir semidominios de 3 aminoácidos o de 4 aminoácidos ( $7/2=3,5\pm 0,5$  que es 3 ó 4). También se entiende que pueden identificarse subdominios dentro de dominios o semidominios, presentando estos subdominios menos que la totalidad de las propiedades estructurales o funcionales identificadas en los dominios o semidominios a partir de los cuales se derivan. También se entiende que no se necesita que los aminoácidos que comprenden cualquiera de los tipos de dominio en el presente documento sean contiguos a lo largo de la estructura principal del polipéptido (es decir, aminoácidos no adyacentes pueden plegarse estructuralmente para producir un dominio, semidominio o subdominio).

Tal como se usa en el presente documento cuando se hace referencia a polipéptidos el término “sitio” según se refiere a realizaciones basadas en aminoácidos se usa como sinónimo de “residuo de aminoácido” y “cadena lateral de aminoácido”. Un sitio representa una posición dentro de un polipéptido que puede modificarse, manipularse, alterarse, derivatizarse o variarse dentro de las moléculas basadas en polipéptido de la presente invención.

Tal como se usa en el presente documento los términos “extremos terminales” o “extremo terminal” cuando se hace referencia a polipéptidos se refieren a un extremo de un polipéptido. Tal extremo no se limita únicamente al primer o último sitio del polipéptido sino que puede incluir aminoácidos adicionales en las regiones terminales. Las moléculas basadas en polipéptido de la presente divulgación pueden caracterizarse por tener tanto un extremo N-terminal como un extremo C-terminal. Los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos de la presente divulgación están compuestos en algunos casos por múltiples cadenas de polipéptido unidas mediante enlaces disulfuro o mediante fuerzas no covalentes (multímeros, oligómeros). Estas clases de proteínas tendrán múltiples extremos N y C-terminales. Alternativamente, los extremos terminales de los polipéptidos pueden modificarse de tal manera que comienzan o terminan, según el caso, con un resto no basado en polipéptido tal como un conjugado orgánico.

Los polipéptidos pueden incluir una región terminal. Tal como se usa en el presente documento, “región terminal” es una región terminal de aminoácidos que puede incluir una cisteína. La región terminal puede ser una región N y/o C-terminal. En algunos casos, las regiones terminales pueden conectarse a los polipéptidos originales usando un resto de puente. Tal como se usa en el presente documento, “polipéptido original” se refiere a la parte del polipéptido que no incluye la región terminal. La región terminal puede estar separada del polipéptido original por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más residuos. Los residuos añadidos pueden seleccionarse de, pero no se limitan a, cualquier aminoácido natural o no natural, la forma N-metilada de cualquier aminoácido natural o no natural, el estereoisómero D de cualquier aminoácido natural o no natural, norvalina, terc-butilglicina, fenilglicina, azatriptófano, 7-azatriptófano, 4-fluorofenilalanina, penicilamina, sarcosina, homocisteína, ácido 1-aminociclopropanocarboxílico, ácido 1-aminociclobutanocarboxílico, ácido 1-aminociclopentanocarboxílico, ácido 1-aminociclohexanocarboxílico, ácido 4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, ácido aminoisobutírico, ácido (S)-2-amino-3-(1H-tetrazo)-5-il)propanoico, ciclopentilglicina, ciclohexilglicina, ciclopropilglicina,  $\eta$ - $\omega$ -metil-arginina, 4-clorofenilalanina, 3-clorotirosina, 3-fluorotirosina, 5-fluorotriptófano, 5-clorotriptófano, citrulina, 4-cloro-homofenilalanina, homofenilalanina, 4-aminometilfenilalanina, 3-aminometil-fenilalanina, octilglicina, norleucina, ácido tranexámico, ácido 2-aminopentanoico, ácido 2-aminohexanoico, ácido 2-aminoheptanoico, ácido 2-aminooctanoico, ácido 2-aminononanoico, ácido 2-aminodecanoico, ácido 2-aminoundecanoico, ácido 2-aminododecanoico, ácido aminoalélico, y ácido 2-(2-aminoetoxi)acético, ácido piperídico, 2-carboxi-azetidina, hexafluoroleucina, 3-fluorovalina, ácido 2-amino-4,4-difluoro-3-metilbutanoico, 3-fluoro-isoleucina, 4-fluoroisoleucina, 5-fluoroisoleucina, 4-metil-fenilglicina, 4-etil-fenilglicina, 4-isopropilfenilglicina, ácido (S)-2-amino-5-(3-metilguanidino)pentanoico, ácido (S)-2-amino-3-(4-(aminometil)fenil)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(3-(aminometil)fenil)propanoico, ácido (S)-2-amino-4-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)butanoico, (S)-leucinol, (S)-valinol, (S)-terc-leucinol, (R)-3-metilbutan-2-amina, (S)-2-metil-1-fenilpropan-1-amina, y (S)-N,2-dimetil-1-(piridin-2-il)propan-1-amina, ácido (S)-2-amino-3-(oxazol-2-il)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(oxazol-5-il)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)propanoico, y ácido (S)-2-amino-3-(1H-indazol-3-il)propanoico.

Los aminoácidos no naturales adicionales que son útiles en la optimización de polipéptidos incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos fluorados en los que uno o más átomos de hidrógeno unidos a carbono se sustituyen por flúor. El número de átomos de flúor incluidos puede oscilar desde 1 hasta, e incluyendo, todos los átomos de hidrógeno. Los ejemplos de tales aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, 3-fluoroprolina, 3,3-difluoroprolina, 4-fluoroprolina, 4,4-difluoroprolina, 3,4-difluoroprolina, 3,3,4,4-tetrafluoroprolina, 4-fluorotriptófano, 6-fluorotriptófano, 7-fluorotriptófano, y estereoisómeros de los mismos.

Los aminoácidos no naturales adicionales que son útiles en la optimización de polipéptidos incluyen, pero no se limitan a, los que están disustituídos en el carbono  $\alpha$ . Estos incluyen aminoácidos en los que los dos sustituyentes en el carbono  $\alpha$  son iguales, por ejemplo ácido  $\alpha$ -amino-isobutírico, y ácido 2-amino-2-etil-butanoico, así como aquellos en los que los sustituyentes son diferentes, por ejemplo  $\alpha$ -metilfenilglicina y  $\alpha$ -metilprolina. Además, los sustituyentes en el carbono  $\alpha$  pueden tomarse juntos para formar un anillo, por ejemplo ácido 1-aminociclopentanocarboxílico, ácido 1-aminociclobutanocarboxílico, ácido 1-aminociclohexancarboxílico, ácido 3-aminotetrahidrofuran-3-carboxílico, ácido 3-aminotetrahidropiran-3-carboxílico, ácido 4-aminotetrahidropiran-4-carboxílico, ácido 3-aminopirrolidin-3-carboxílico, ácido 3-aminopiperidin-3-carboxílico, ácido 4-aminopiperidin-4-carboxílico, y estereoisómeros de los mismos.

Los aminoácidos no naturales adicionales que son útiles en la optimización de polipéptidos incluyen, pero no se limitan a, análogos de triptófano en los que el sistema de anillo de indol se sustituye por otro sistema de anillo bicíclico de 9 ó 10 miembros que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S. Cada sistema de anillo puede estar saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado. El sistema de anillo puede estar sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes en cualquier átomo que puede sustituirse. Cada sustituyente se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, oxo, COOR, CONRR', OR, NRR'. Cada R y R' se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-O-alquilo C<sub>1-20</sub>.

En algunos casos, los análogos de triptófano (también denominado en el presente documento "análogos de triptófano") que son útiles en la optimización de polipéptidos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorotriptófano [(5-F)W], 5-metil-O-triptófano [(5-MeO)W], 1-metiltriptófano [(1-Me-W) o (1-Me)W], D-triptófano (D-Trp), 7-azatriptófano (incluyendo, pero sin limitarse a, 4-azatriptófano, 7-azatriptófano y 5-azatriptófano), 5-clorotriptófano, 4-fluorotriptófano, 6-fluorotriptófano, 7-fluorotriptófano, y estereoisómeros de los mismos. Excepto cuando se indique lo contrario, el término "azatriptófano" y su abreviatura, "azaTrp", tal como se usan en el presente documento, se refieren a 7-azatriptófano.

Los polipéptidos pueden incluir una modificación terminal en los extremos N o C-terminales con la adición de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más residuos y/o una cisteína en la región terminal. Los residuos añadidos pueden seleccionarse de, pero no se limitan a, cualquier aminoácido natural o no natural, la forma N-metilada de cualquier aminoácido natural o no natural, el estereoisómero D de cualquier aminoácido, norvalina, terc-butilglicina, fenilglicina, azatriptófano, 7-azatriptófano, 4-fluorofenilalanina, penicilamina, sarcosina, homocisteína, ácido 1-aminociclopropanocarboxílico, ácido 1-aminociclobutanocarboxílico, ácido 1-aminociclopentanocarboxílico, ácido 1-aminociclohexancarboxílico, ácido 4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, ácido aminoisobutérico, ácido (S)-2-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)propanoico, ciclopentilglicina, ciclohexilglicina, ciclopropilglicina,  $\eta$ - $\omega$ -metil-arginina, 4-clorofenilalanina, 3-clorotirosina, 3-fluorotirosina, 5-fluorotriptófano, 5-clorotriptófano, citrulina, 4-cloro-homofenilalanina, homofenilalanina, 4-aminometil-fenilalanina, 3-aminometil-fenilalanina, octilglicina, norleucina, ácido tranexámico, ácido 2-aminopentanoico, ácido 2-aminohexanoico, ácido 2-aminoheptanoico, ácido 2-aminooctanoico, ácido 2-aminononanoico, ácido 2-aminodecanoico, ácido 2-aminoundecanoico, ácido 2-aminododecanoico, ácido aminoaléxico, y ácido 2-(2-aminoetoxi)acético, ácido pipercolico, 2-carboxi-azetidina, hexafluoroleucina, 3-fluorovalina, ácido 2-amino-4,4-difluoro-3-metilbutanoico, 3-fluoro-isoleucina, 4-fluoroisoleucina, 5-fluoroisoleucina, 4-metil-fenilglicina, 4-etil-fenilglicina, 4-isopropil-fenilglicina, ácido (S)-2-amino-5-(3-metilguanidino)pentanoico, ácido (S)-2-amino-3-(4-(aminometil)fenil)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(3-(aminometil)fenil)propanoico, ácido (S)-2-amino-4-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)butanoico, (S)-leucinol, (S)-valinol, (S)-terc-leucinol, (R)-3-metilbutan-2-amina, (S)-2-metil-1-fenilpropan-1-amina, y (S)-N,2-dimetil-1-(piridin-2-il)propan-1-amina, ácido (S)-2-amino-3-(oxazol-2-il)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(oxazol-5-il)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)propanoico, y ácido (S)-2-amino-3-(1H-indazol-3-il)propanoico.

Los polipéptidos pueden conjugarse a un polipéptido que aumenta o disminuye la unión a proteínas en plasma incluyendo, pero sin limitarse a, los descritos en Dennis, M.S. *et al.*, Albumin binding as a general strategy for improving the pharmacokinetics of proteins. *J Biol Chem.* 20 de septiembre de 2002; 277(38):35035-43; Nguyen, A. *et al.*, The pharmacokinetics of an albumin-binding Fab (AB Fab) can be modulated as a function of affinity for albumin. *Protein Eng Des Sel.* julio de 2006; 19(7):291-7 y Langerheim, J.F. *et al.*, Improving the pharmacokinetics/pharmacodynamics of prolactin, GH, and their antagonists by fusion to a synthetic albumin-binding polypeptide. *J Endocrinol.* diciembre de 2009; 203(3):375-87. En algunos casos, tales polipéptidos se unen a albúmina sérica (denominados en el presente documento "polipéptidos de unión a albúmina"). En algunos casos, los polipéptidos de unión a albúmina se ciclan mediante formación de enlace disulfuro entre residuos de cisteína

presentes en sus secuencias de polipéptido. En algunos casos, los polipéptidos de unión a albúmina se conjugan mediante sus extremos o bien N o bien C-terminales. En algunos casos, la conjugación a un polipéptido de unión a albúmina modula la cantidad de tiempo que permanece intacto un polipéptido en un sujeto. En algunos casos, la conjugación a un polipéptido de unión a albúmina aumenta la cantidad de tiempo que permanece un polipéptido en la sangre de un sujeto. Los polipéptidos pueden conjugarse a polipéptidos que tienen propiedades de penetración celular (denominados en el presente documento "polipéptidos de penetración celular") incluyendo, pero sin limitarse a, los divulgados en Milletti, F., Cell-penetrating peptides: classes, origin, and current landscape. *Drug Discov Today*. agosto de 2012; 17(15-16):850-60. Los expertos en la técnica conocen polipéptidos de penetración celular adicionales. Los polipéptidos pueden conjugarse a cualquiera de los conjugados de polipéptido enseñados, por ejemplo, en las publicaciones de patente estadounidense US20110172126 o US20030040472. Los polipéptidos pueden conjugarse a una molécula lipófila que aumenta la unión a proteínas en plasma tal como los sustituyentes lipófilos enseñados, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 6.268.343 o la publicación estadounidense n.º US2013/0053311.

Una vez identificada o definida cualquiera de las características como componente deseado de un polipéptido, puede realizarse cualquiera de diversas manipulaciones y/o modificaciones de estas características mediante movimiento, intercambio, inversión, delección, aleatorización o duplicación. Además, se entiende que la manipulación de características puede dar como resultado el mismo desenlace que una modificación de las moléculas divulgadas en el presente documento. Por ejemplo, una manipulación que implica deleccionar un dominio dará como resultado la alteración de la longitud de una molécula al igual que lo hará la modificación de un ácido nucleico para codificar para menos que una molécula de longitud completa.

Pueden lograrse modificaciones y manipulaciones mediante métodos conocidos en la técnica tales como, pero sin limitarse a, mutagénesis dirigida al sitio. Las moléculas modificadas resultantes pueden someterse entonces a prueba para determinar la actividad usando ensayos *in vitro* o *in vivo* tales como los descritos en el presente documento o cualquier otro ensayo de exploración adecuado conocido en la técnica.

Los polipéptidos pueden comprender una secuencia consenso que se descubre mediante rondas de experimentación. Tal como se usa en el presente documento, una secuencia "consenso" es una secuencia individual que representa una población colectiva de secuencias permitiendo variabilidad en uno o más sitios.

El término "identidad" tal como se conoce en la técnica se refiere a una relación entre las secuencias de dos o más polipéptidos, tal como se determina comparando las secuencias. En la técnica, identidad también significa el grado de relación de secuencia entre polipéptidos, tal como se determina mediante el número de coincidencias entre cadenas de dos o más residuos de aminoácido. La identidad mide el porcentaje de coincidencias idénticas entre la más pequeña de dos o más secuencias con alineaciones de huecos (si los hay) abordadas mediante un modelo matemático o programa informático particular (es decir, "algoritmos"). La identidad de polipéptidos relacionados puede calcularse fácilmente mediante métodos conocidos. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, los descritos anteriormente por otros (Lesk, A. M., ed., *Computational Molecular Biology*, Oxford University Press, Nueva York, 1988; Smith, D. W., ed., *Biocomputing: Informatics and Genome Projects*, Academic Press, Nueva York, 1993; Griffin, A. M. *et al.*, ed., *Computer Analysis of Sequence Data, Part 1*, Humana Press, Nueva Jersey, 1994; von Heinje, G., *Sequence Analysis in Molecular Biology*, Academic Press, 1987; Gribskov, M. *et al.*, ed., *Sequence Analysis Primer*, M. Stockton Press, Nueva York, 1991; y Carillo *et al.*, *Applied Math*, SIAM J, 1988, 48, 1073).

En algunos casos, una variante de polipéptido puede tener la misma actividad o una actividad similar al polipéptido de referencia. Alternativamente, una variante puede tener una actividad alterada (por ejemplo, aumentada o reducida) con respecto a un polipéptido de referencia. Generalmente, las variantes de un polipéptido particular pueden tener al menos aproximadamente el 40%, el 45%, el 50%, el 55%, el 60%, el 65%, el 70%, el 75%, el 80%, el 85%, el 90%, el 91%, el 92%, el 93%, el 94%, el 95%, el 96%, el 97%, el 98%, el 99% pero menos del 100% de identidad de secuencia con respecto a la de un polipéptido de referencia particular tal como se determina mediante programas de alineación de secuencias y parámetros descritos en el presente documento y conocidos por los expertos en la técnica. Tales herramientas para alineación incluyen las de la serie BLAST (Altschul, S.F. *et al.*, Gapped BLAST y PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs, *Nucleic Acids Res.* 1997, 25:3389-3402). En el presente documento se describen otras herramientas, específicamente en la definición de "identidad".

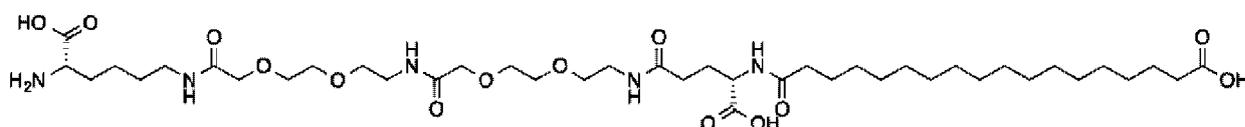
Los parámetros por defecto en el algoritmo de BLAST incluyen, por ejemplo, un umbral previsto de 10, tamaño de palabra de 28, puntuaciones de coincidencia/coincidencia errónea de 1, -2, costes de hueco lineales. Puede aplicarse cualquier filtro así como una selección para repeticiones específicas de especie, por ejemplo, *Homo sapiens*.

#### Abreviaturas usadas en polipéptidos

Tal como se usa en el presente documento, las abreviaturas tienen los siguientes significados: "Ac" y "NH<sub>2</sub>" indican acetilo y extremos terminales amidados, respectivamente; "Nvl" representa norvalina; "Phg" representa fenilglicina; "Tbg" representa terc-butilglicina; "Chg" representa ciclohexilglicina; "(N-Me)X" representa la forma N-metilada del

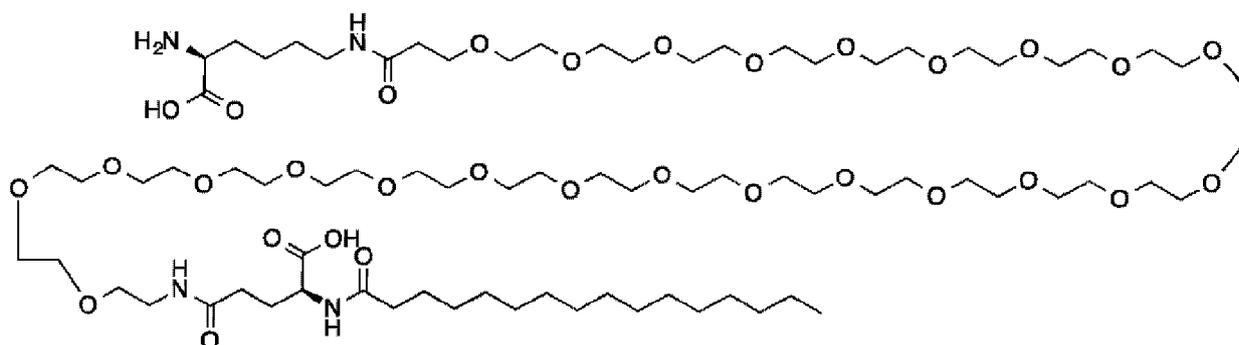
aminoácido indicado mediante código de aminoácido de una letra o de tres letras en lugar de la variable "X" escrito como N-metil-X [por ejemplo (N-Me)A o (N-Me)Ala representan la forma N-metilada de alanina o N-metil-alanina]; "azaTrp" representa azatriptófano; "(4-F)Phe" representa 4-fluorofenilalanina; "Tyr(OMe)" representa O-metil-tirosina; "Aib" representa ácido amino-isobutírico; "(homo)F" u "(homo)Phe" representa homofenilalanina; "(2-OMe)Phg" se refiere a 2-O-metilfenilglicina; "(5-F)W" se refiere a 5-fluorotriptófano; "D-X" se refiere al estereoisómero D del aminoácido dado "X" [por ejemplo (D-Chg) representa D-ciclohexilglicina]; "(5-MeO)W" se refiere a 5-metil-O-triptófano; "homoC" se refiere a homocisteína; "(1-Me-W)" o "(1-Me)W" se refiere a 1-metiltriptófano; "Nle" se refiere a norleucina; "Tiq" se refiere a un residuo de tetrahidroisoquinolina; "Asp(T)" se refiere a ácido (S)-2-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)propanoico; "(3-Cl-Phe)" se refiere a 3-clorofenilalanina; "[N-Me-4-F)Phe]" o "(N-Me-4-F)Phe" se refiere a N-metil-4-fluorofenilalanina; "(m-Cl-homo)Phe" se refiere a meta-cloro-homofenilalanina; "(des-amino)C" se refiere a ácido 3-tiopropiónico; "(alfa-metil)D" se refiere a ácido alfa-metil-L-aspartico; "2Nal" se refiere a 2-naftilalanina; "(3-aminometil)Phe" se refiere a 3-aminometil-L-fenilalanina; "Cle" se refiere a cicloleucina; "Ac-Piran" se refiere a ácido 4-amino-tetrahidropiran-4-carboxílico; "(Lys-C16)" se refiere a N-ε-palmitoil-lisina; "(Lys-C12)" se refiere a N-ε-lauril-lisina; "(Lys-C10)" se refiere a N-ε-capril-lisina; "(Lys-C8)" se refiere a lisina N-ε-caprítica; "[xXilil(y,z)]" se refiere al resto de puente xililo entre dos aminoácidos que contienen tiol en el que x puede ser m, p u o para indicar el uso de meta, para u orto-dibromoxilenos (respectivamente) para generar restos de puente y los identificadores numéricos, y y z, sitúan la posición de aminoácido dentro del polipéptido de los aminoácidos que participan en la ciclación; "[ciclo(y,z)]" se refiere a la formación de un enlace entre dos residuos de aminoácido en el que los identificadores numéricos, y y z, sitúan la posición de los residuos que participan en el enlace; "[ciclo-olefinil(y,z)]" se refiere a la formación de un enlace entre dos residuos de aminoácido mediante metatésis de olefinas en el que los identificadores numéricos, y y z, sitúan la posición de los residuos que participan en el enlace; "[ciclo-tioalquil(y,z)]" se refiere a la formación de un enlace tioéter entre dos residuos de aminoácido en el que los identificadores numéricos, y y z, sitúan la posición de los residuos que participan en el enlace; "[ciclo-triazolil(y,z)]" se refiere a la formación de un anillo de triazol entre dos residuos de aminoácido en el que los identificadores numéricos, y y z, sitúan la posición de los residuos que participan en el enlace. "B20" se refiere a N-ε-(PEG2-γ-ácido glutámico-N-α-ácido octadecanodioico)lisina [también conocido como ácido (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazahexatetracontano-1,28,46-tricarboxílico].

B20



"B28" se refiere a N-ε-(PEG24-γ-ácido glutámico-N-α-hexadecanoil)lisina.

B28



"K14" se refiere a N-ε-1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)-3-metilbutil-L-lisina. Todos los demás símbolos se refieren al código de aminoácidos de una letra convencional.

*Anticuerpos*

En algunos casos, los compuestos y/o las composiciones pueden comprender anticuerpos o fragmentos de los mismos. Tal como se usa en el presente documento, se hace referencia al término "anticuerpo" en el sentido más amplio y cubre específicamente diversas realizaciones incluyendo, pero sin limitarse a, anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos multispecíficos (por ejemplo anticuerpos biespecíficos formados a partir de al menos dos anticuerpos intactos), y fragmentos de anticuerpo tales como diacuerpos siempre que presenten una actividad biológica deseada. Los anticuerpos también pueden comprender anticuerpos humanos o anticuerpos humanizados. Los anticuerpos son principalmente moléculas basadas en aminoácidos, pero también pueden

comprender una o más modificaciones (incluyendo, pero sin limitarse a, la adición de restos de azúcar, restos fluorescentes, etiquetas químicas, etc.).

5 Tal como se usa en el presente documento el término, "fragmento de anticuerpo" se refiere a cualquier porción de un anticuerpo intacto. En algunos casos, los fragmentos de anticuerpo comprenden regiones de unión a antígeno a partir de anticuerpos intactos. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpo pueden incluir, pero no se limitan a, fragmentos Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales; moléculas de anticuerpo de cadena sencilla; y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpo. La digestión con papaína de anticuerpos produce dos fragmentos de unión a antígeno idénticos, denominados fragmentos "Fab", cada uno con un único sitio de unión a antígeno. También se produce un fragmento "Fc" residual, cuyo nombre refleja su capacidad para cristalizarse fácilmente. El tratamiento con pepsina produce un fragmento F(ab')<sub>2</sub> que tiene dos sitios de unión a antígeno y todavía es capaz de reticularse con antígeno. Los compuestos y/o las composiciones divulgados en el presente documento pueden comprender uno o más de estos fragmentos. Para los propósitos en el presente documento, un "anticuerpo" puede comprender un dominio variable pesado y ligero así como una región Fc.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "anticuerpo nativo" se refiere a una glicoproteína habitualmente heterotetramérica de aproximadamente 150.000 Dalton, compuesta por dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H) idénticas. Cada cadena ligera está unida a una cadena pesada mediante un enlace disulfuro covalente, mientras que el número de enlaces disulfuro varía entre las cadenas pesadas de diferentes isotipos de inmunoglobulina. Cada cadena pesada y ligera también tiene puentes disulfuro entre cadenas separados regularmente. Cada cadena pesada tiene en un extremo un dominio variable (VH) seguido por varios dominios constantes. Cada cadena ligera tiene un dominio variable en un extremo (VL) y un dominio constante en su otro extremo; el dominio constante de la cadena ligera está alineado con el primer dominio constante de la cadena pesada, y el dominio variable de cadena ligera está alineado con el dominio variable de la cadena pesada.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "dominio variable" se refiere a dominios de anticuerpo específicos que difieren ampliamente en cuanto a la secuencia entre anticuerpos y se usan en la unión y especificidad de cada anticuerpo particular por su antígeno particular. Tal como se usa en el presente documento, el término "Fv" se refiere a fragmentos de anticuerpo que comprenden sitios completos de reconocimiento de antígeno y unión a antígeno. Estas regiones consisten en un dímero de una cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera en asociación estrecha no covalente.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "cadena ligera" se refiere a un componente de un anticuerpo de cualquier especie de vertebrado asignado a uno de dos tipos claramente diferenciados, denominados kappa y lambda basándose en secuencias de aminoácidos de dominios constantes.

40 Dependiendo de la secuencia de aminoácidos del dominio constante de sus cadenas pesadas, los anticuerpos pueden asignarse a diferentes clases. Hay cinco clases principales de anticuerpos intactos: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, y varias de ellas pueden dividirse adicionalmente en subclases (isotipos), por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA e IgA2.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "Fv de cadena sencilla" o "scFv" se refiere a una proteína de fusión de dominios de anticuerpo de V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub>, en la que estos dominios están unidos entre sí para dar una única cadena de polipéptido. En algunos casos, el grupo de unión de polipéptido de Fv permite que el scFv forme la estructura deseada para unión a antígeno.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término "diacuerpo" se refiere a un fragmento de anticuerpo pequeño con dos sitios de unión a antígeno. Los diacuerpos comprenden un dominio variable de cadena pesada V<sub>H</sub> conectado a un dominio variable de cadena ligera V<sub>L</sub> en la misma cadena de polipéptido. Usando un grupo de unión que es demasiado corto como para permitir el apareamiento entre los dos dominios en la misma cadena, se fuerza que los dominios se emparejen con los dominios complementarios de otra cadena y creen dos sitios de unión a antígeno. Se describen diacuerpos más completamente, por ejemplo, en los documentos EP 404,097; WO 93/11161; y Hollinger *et al.* (Hollinger, P. *et al.*, "Diabodies": Small bivalent and bispecific antibody fragments. PNAS. 1993. 90:6444-8).

60 Tal como se usa en el presente documento, el término "anticuerpo monoclonal" se refiere a un anticuerpo obtenido a partir de una población de células sustancialmente homogéneas (o clones), es decir, los anticuerpos individuales que comprende la población son idénticos y/o se unen al mismo epítipo, excepto por posibles variantes que pueden surgir durante la producción de los anticuerpos monoclonales, estando tales variantes generalmente presentes en cantidades minoritarias. A diferencia de preparaciones de anticuerpos policlonales que normalmente incluyen diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes determinantes (epítopos), cada anticuerpo monoclonal se dirige contra un único determinante en el antígeno.

65 El modificador "monoclonal" indica el carácter del anticuerpo tal como se obtiene a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea, y no debe interpretarse como que requiera la producción del anticuerpo

mediante ningún método particular. Los anticuerpos monoclonales en el presente documento incluyen anticuerpos “quiméricos” (inmunoglobulinas) en los que una porción de la cadena pesada y/o ligera es idéntica u homóloga a secuencias correspondientes en anticuerpos derivados a partir de una especie particular o que pertenecen a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que el resto de la(s) cadena(s) es idéntico u homólogo a secuencias correspondientes en anticuerpos derivados a partir de otra especie o que pertenecen a otra clase o subclase de anticuerpo, así como fragmentos de tales anticuerpos.

Tal como se usa en el presente documento, el término “anticuerpo humanizado” se refiere a un anticuerpo quimérico que comprende una porción mínima a partir de una o más fuentes de anticuerpo no humanas (por ejemplo, murina) derivándose el resto a partir de una o más fuentes de inmunoglobulina humanas. En su mayor parte, los anticuerpos humanizados son inmunoglobulinas humanas (anticuerpo receptor) en las que residuos de la región hipervariable de un anticuerpo del receptor se sustituyen por residuos de la región hipervariable de un anticuerpo de una especie no humana (anticuerpo donador) tal como ratón, rata, conejo o primate no humano que tiene la especificidad, afinidad y/o capacidad deseadas.

Tal como se usa en el presente documento, el término “región hipervariable” se refiere a regiones dentro del dominio de unión a antígeno de un anticuerpo que comprenden residuos de aminoácido responsables de la unión a antígeno. Los aminoácidos presentes dentro de las regiones hipervariables determinan la estructura de la región determinante de complementariedad (CDR). Tal como se usa en el presente documento, el término “CDR” se refiere a regiones de anticuerpos que comprenden una estructura que es complementaria a su antígeno o epítipo diana.

En algunos casos, los compuestos y/o las composiciones pueden ser o comprender compuestos miméticos de anticuerpos. Tal como se usa en el presente documento, el término “compuesto mimético de anticuerpo” se refiere a cualquier molécula que imita la función o el efecto de un anticuerpo y que se une específicamente y con alta afinidad a sus dianas moleculares. Los compuestos miméticos de anticuerpos pueden ser monocuerpos, diseñados para incorporar el dominio de fibronectina tipo III (Fn3) como armazón proteico (documentos US 6.673.901 y US 6.348.584). Los compuestos miméticos de anticuerpos pueden incluir los conocidos en la técnica incluyendo, pero sin limitarse a, moléculas de anticuerpos, afininas, afitinas, anticalinas, avímeros, centirinas, DARPINS™, finómeros, adnectinas y péptidos de dominio de Kunitz. Los compuestos miméticos de anticuerpos pueden incluir una o más regiones no peptídicas.

Tal como se usa en el presente documento, el término “variante de anticuerpo” se refiere a una biomolécula que se asemeja a un anticuerpo en cuanto a la estructura y/o función que comprende algunas diferencias en su secuencia de aminoácidos, composición o estructura en comparación con un anticuerpo nativo.

En la técnica se conoce la preparación de anticuerpos, ya sean monoclonales o policlonales. En la técnica se conocen bien técnicas para la producción de anticuerpos y se describen, por ejemplo, en Harlow y Lane “Antibodies, A Laboratory Manual”, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988 y Harlow y Lane “Using Antibodies: A Laboratory Manual” Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999.

Las secuencias de polipéptido divulgadas en el presente documento pueden usarse en la producción de uno o más anticuerpos. En algunos casos, tales secuencias de polipéptido pueden incorporarse en dominios variables de anticuerpo. Tales dominios variables pueden incorporarse en anticuerpos, compuestos miméticos de anticuerpos o variantes de anticuerpo.

#### *Moléculas pequeñas*

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser moléculas pequeñas. Tales compuestos pueden comprender un tamaño de desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 2000 Dalton (por ejemplo desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 200, hasta aproximadamente 300, hasta aproximadamente 400, hasta aproximadamente 500, hasta aproximadamente 600, hasta aproximadamente 700, hasta aproximadamente 800, hasta aproximadamente 900, hasta aproximadamente 1000, hasta aproximadamente 1100, hasta aproximadamente 1200, hasta aproximadamente 1300, hasta aproximadamente 1400, hasta aproximadamente 1500, hasta aproximadamente 1600, hasta aproximadamente 1700, hasta aproximadamente 1800, hasta aproximadamente 1900 o hasta aproximadamente 2000 Dalton). Las moléculas pequeñas pueden no ser peptídicas o compartir algunas o muchas características de polipéptidos y polipéptidos cíclicos, incluyendo enlaces amida, estructuras cíclicas y sustituyentes de tipo aminoácido.

#### *Aptámeros*

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden comprender aptámeros (Keefe, A.D., Pai, S. y Ellington, A. (2010). Nat. Rev. Drug Discovery 9:537-550). Tal como se usa en el presente documento, el término “aptámero” se refiere a moléculas oligonucleicas o de polipéptido que son capaces de unirse a moléculas diana específicas. Algunos aptámeros pueden adoptar una conformación tridimensional capaz de unirse a tales moléculas diana con alta afinidad y especificidad.

*Variaciones isotópicas*

Los polipéptidos pueden comprender uno o más átomos que son isótopos. Tal como se usa en el presente documento, el término “isótopo” se refiere a un elemento químico que tiene uno o más neutrones adicionales. Los polipéptidos pueden estar deuterados. Tal como se usa en el presente documento, el término “deuterado” se refiere a una sustancia en la que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por isótopos de deuterio. Los isótopos de deuterio son isótopos de hidrógeno. El núcleo de hidrógeno contiene un protón mientras que los núcleos de deuterio contienen tanto un protón como un neutrón. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas divulgados en el presente documento pueden estar deuterados con el fin de cambiar una propiedad física, tal como estabilidad, o para permitir que se usen en aplicaciones de diagnóstico y experimentación.

*Formulación y administración*

El término “composición farmacéutica” se refiere a una composición que comprende al menos un principio activo (por ejemplo, tal como un polipéptido) en una forma y cantidad que permiten que el principio activo sea terapéuticamente eficaz.

Las formulaciones de polipéptido incluyen formulaciones de liberación duodenal controlada, formulaciones de liberación en el tiempo, sistemas de administración de liberación controlada por osmosis, microemulsiones, microesferas, liposomas, nanopartículas, parches, bombas, depósitos de fármaco y similares. Se incluyen específicamente formas de dosificación orales sólidas, tales como polvos, geles blandos, cápsulas de gelatina, cápsulas, pastillas y comprimidos.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante cualquier vía que de cómo resultado un desenlace terapéuticamente eficaz. Estas incluyen, pero no se limitan a, enteral, gastroenteral, epidural, oral, peridural, intracerebral (en el cerebro), intratraqueal (en las vías respiratorias para su administración al pulmón), intracerebroventricular (en los ventrículos cerebrales), epicutánea (aplicación sobre la piel), intradérmica (en la propia piel), subcutánea (bajo la piel), administración nasal (a través de la nariz), intravenosa (en una vena), intraarterial (en una arteria), intramuscular (en un músculo), intracardiaca (en el corazón), infusión intraósea (en la médula ósea), intratecal (en el canal espinal), intraperitoneal, (infusión o inyección en el peritoneo), infusión intravesical, intravítrea (en la cámara posterior del ojo), inyección intracavernosa (en la base del pene), administración intravaginal, intrauterina, administración extraamniótica, transdérmica (difusión a través de la piel intacta para su distribución sistémica), transmucosa (difusión a través de una membrana mucosa), insuflación (inhalación), bucal, sublingual, sublabial, enema, gotas para los ojos (sobre la conjuntiva) o en gotas para los oídos.

En algunos casos, los polipéptidos divulgados en el presente documento se formulan en una disolución acuosa estéril. En algunos casos, los polipéptidos divulgados en el presente documento se formulan en una formulación lipídica o no lipídica. En algunos casos, los polipéptidos divulgados en el presente documento se formulan en una formulación lipídica catiónica o no catiónica. En cualquier caso, la disolución acuosa estéril puede contener componentes activos o inactivos adicionales. Los componentes inactivos, también denominados en el presente documento “excipientes”, pueden incluir, pero no se limitan a, sales fisiológicamente compatible, azúcares, agentes de carga, tensioactivos o tampones.

Los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos pueden comprender o formularse o administrarse junto con uno o más agentes portadores. Tal como se usa en el presente documento, el término “portador” se refiere a una sustancia que ayuda en la administración o mejora la eficacia de los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos de la presente divulgación. El agente portador puede ser una sustancia que se produce de manera natural, tal como una proteína (por ejemplo, albúmina sérica humana (HSA), lipoproteína de baja densidad (LDL), o globulina); hidrato de carbono (por ejemplo, un dextrano, pululano, quitina, quitosano, inulina, ciclodextrina, o ácido hialurónico); o lípido. La molécula de portador también puede ser una molécula recombinante o sintética, tal como un polímero sintético, por ejemplo, un poliaminoácido sintético. Los ejemplos de poliaminoácidos incluyen poli-L-lisina (PLL), poli-L-ácido aspártico y poli-L-ácido glutámico, así como polímeros que comprenden los estereoisómeros D de estos aminoácidos. Otros portadores incluyen copolímero de poli(L-lactida-co-glicolida), polietilenglicol (PEG), poli(alcohol vinílico) (PVA), poli(ácido 2-etilacrílico), y polímeros de N-isopropilacrilamida. Otras moléculas de portador útiles pueden identificarse mediante métodos de rutina.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden combinarse con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una composición farmacéutica. Tal como se usa en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico razonable, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesiva, proporcional a una razón de riesgo/beneficio razonable. La frase “excipiente farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier componente distinto de los compuestos de la invención descritos en el presente documento (por ejemplo, un vehículo capaz de suspender o disolver el compuesto activo) y que tiene las propiedades de ser sustancialmente no tóxico y no inflamatorio en un paciente. Los excipientes pueden incluir, por ejemplo: antiadherentes, antioxidantes, aglutinantes,

- recubrimientos, adyuvantes de compresión, disgregantes, tintes (colores), emolientes, emulsionantes, cargas (diluyentes), formadores de película o recubrimientos, aromatizantes, fragancias, deslizantes (potenciadores del flujo), lubricantes, conservantes, tintas de impresión, sorbentes, agentes de suspensión o dispersión, edulcorantes y aguas de hidratación. Los excipientes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a: hidroxitolueno butilado (BHT), carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), estearato de calcio, croscarmelosa, polivinilpirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearato de magnesio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulosa, metilparabeno, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, povidona, almidón pregelatinizado, propilparabeno, palmitato de retinilo, goma laca, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa de sodio, citrato de sodio, glicolato sódico de almidón, sorbitol, almidón (de maíz), ácido esteárico, sacarosa, talco, dióxido de titanio, vitamina A, vitamina E, vitamina C y xilitol. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más principios activos de polipéptido junto con etanol, mono, di, triglicéridos de aceite de maíz, aceite de ricino hidrogenado, DL-tocoferol, propilenglicol, gelatina, glicerol, colorantes, aromatizantes y edulcorantes.
- En algunos casos, las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más principios activos de polipéptido junto con un agente de administración tal como ácido 4-(2-hidroxi-4-metoxibenzamido)butanoico (o cualquiera de los agentes de administración descritos en la patente estadounidense número 7.744.910B2), un tampón farmacéuticamente aceptable, un disgregante, un detergente, hidroxipropilmetilcelulosa, colorantes, aromatizantes y edulcorantes.
- En algunos casos, las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más principios activos de polipéptido junto con etanol, fosfatidilcolina de soja, diolato de glicerol que se inyecta en un exceso de solución salina tal como se describe en la solicitud de patente estadounidense 2008/0146490A1.
- La administración de uno o más polipéptidos a un sujeto que lo necesita puede lograrse de varias maneras diferentes. La administración *in vivo* puede realizarse directamente administrando una composición que comprende uno o más polipéptidos a un sujeto. Alternativamente, la administración puede realizarse indirectamente administrando uno o más vectores que codifican para, y dirigen la expresión de, los polipéptidos.
- La administración local evita la permeabilidad en el intestino y la exposición sistémica. Por ejemplo, los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos de la presente divulgación pueden usarse en el ojo como gota o en la sección posterior del ojo mediante inyección directa. Pueden aplicarse en el intestino para seleccionar enzimas como diana. Pueden usarse de manera tópica en aplicaciones dermatológicas (por ejemplo, cremas, pomadas, parches transdérmicos).
- Los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos pueden comprender o formularse con uno o más agentes fusogénicos. Tal como se usa en el presente documento, el término "agente fusogénico" se refiere a un agente que es sensible a cambios, tales como cambios de pH en el entorno, por ejemplo. Tras encontrarse con el pH de un endosoma, un agente fusogénico puede provocar un cambio físico, por ejemplo, un cambio en las propiedades osmóticas que altera o aumenta la permeabilidad de la membrana de endosoma. Preferiblemente, el agente fusogénico se carga, por ejemplo, se protona, a un pH inferior al intervalo fisiológico. Por ejemplo, el agente fusogénico puede protonarse a pH 4,5-6,5. Un agente fusogénico puede servir para liberar un polipéptido en el interior del citoplasma de una célula tras captarse una composición, por ejemplo, mediante endocitosis, por la célula, aumentando así la concentración celular del polipéptido en la célula.
- Los agentes fusogénicos pueden tener un resto, por ejemplo, un grupo amino, que, cuando se expone a un intervalo de pH especificado, experimentará un cambio, por ejemplo, de carga, por ejemplo, protonación. Los cambios de carga de los agentes fusogénicos pueden desencadenar cambios, por ejemplo, cambios osmóticos, en vesículas, por ejemplo, vesículas endocíticas, por ejemplo, endosomas. Por ejemplo, el agente fusogénico, tras exponerse al entorno de pH de un endosoma, provocará un cambio de solubilidad u osmótico lo bastante sustancial como para aumentar la porosidad (preferiblemente, hasta la ruptura) de la membrana endosómica.
- Los agentes fusogénicos pueden ser polímeros, preferiblemente cadenas de poliamino, por ejemplo, polietilenimina (PEI). La PEI puede ser lineal, ramificada, sintética o natural. La PEI puede ser, por ejemplo, PEI sustituida con alquilo, o PEI sustituida con lípido.
- Los agentes pueden ser polihistidina, poliimidazol, polipiridina, polipropilenimina, melitina, o sustancias de poliactal, por ejemplo, poliactales catiónicos. Los agentes fusogénicos pueden tener una estructura de hélice alfa. Los agentes fusogénicos pueden ser agentes que alteran la membrana, por ejemplo, melitina. Un experto en la técnica puede someter a prueba e identificar otros agentes fusogénicos adecuados.
- Los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos pueden comprender o formularse con uno o más agentes de condensación. Los agentes de condensación de composiciones descritas en el presente documento pueden interaccionar con (por ejemplo, atraer, retener o unirse a) polipéptidos y actuar para (a) condensar, por ejemplo, reducir el tamaño o la carga de polipéptidos y/o (b) proteger polipéptidos, por ejemplo, proteger polipéptidos frente a la degradación. Los agentes de condensación pueden incluir un resto, por ejemplo, un resto cargado, que puede

interaccionar con polipéptidos mediante interacciones iónicas. Los agentes de condensación serán preferiblemente polímeros cargados, por ejemplo, cadenas policatiónicas. Los agentes de condensación pueden ser polilisina (PLL), espermina, espermidina, poliamina, pseudopéptido-poli-amina, compuesto peptidomimético-poli-amina, dendrímero-poli-amina, arginina, amidina, protamina, lípido catiónico, porfirina catiónica, sal cuaternaria de una poliamina, o un péptido de hélice alfa.

En algunos casos, los polipéptidos pueden ser polipéptidos bicíclicos. Tal como se usa en el presente documento, el término "polipéptido bicíclico" se refiere a un polipéptido con dos bucles. Como ejemplo no limitativo, pueden producirse los inhibidores de C5 de polipéptido bicíclico en bibliotecas combinatorias. Los polipéptidos bicíclicos pueden tener 2, 3, 4, 5, 6 o más aminoácidos por bucle.

Los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos pueden proporcionarse como profármacos. Tal como se usa en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a un fármaco que se proporciona en una forma inactiva que se vuelve activa en algún punto tras la administración. En algunos casos en los que se administran polipéptidos en forma de un profármaco, los aminoácidos críticos para la actividad inhibidora de polipéptido no están disponibles para su interacción con la diana debido a un enlace químico reversible, por ejemplo, un enlace éster. Tras la administración, tales profármacos pueden someterse a escisión del enlace químico reversible, por ejemplo, mediante hidrólisis enzimática o ácida en el estómago, la sangre y/o células de un tejido diana dado.

#### Inhibidores de C5

Algunos polipéptidos y/o composiciones de polipéptidos inhiben la activación del complemento a nivel del componente C5 del complemento, denominados en el presente documento "inhibidores de C5". Algunos inhibidores de C5 funcionan evitando la escisión de C5 para dar los productos de escisión C5a y C5b, tales inhibidores se denominan en el presente documento "inhibidores de la escisión de C5". En algunos casos, los métodos de la presente divulgación pueden comprender inhibir la escisión de C5 en un sistema. Tal como se usa en el presente documento, un "sistema" se refiere a un grupo de partes relacionadas que funcionan en conjunto. Tales sistemas incluyen los que comprenden C5, denominados en el presente documento "sistemas de C5". Los sistemas de C5 pueden incluir, pero no se limitan a, disoluciones, matrices, células, tejidos, órganos y líquidos corporales (incluyendo, pero sin limitarse a, sangre). En algunos casos, los sistemas de C5 pueden ser sistemas celulares. Tal como se usa en el presente documento el término "sistema celular" se refiere a un sistema que comprende una o más células o uno o más componentes o productos de una célula. En algunos casos, los sistemas de C5 pueden incluir sistemas *in vivo*, sistemas *in vitro* y sistemas *ex vivo*. Los sistemas de C5 *in vivo* pueden comprender o estar comprendidos en un sujeto. Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier organismo al que puede administrarse un compuesto según la divulgación, por ejemplo, para propósitos de experimentación, diagnóstico, profilácticos y/o terapéuticos. Los sujetos típicos incluyen animales (por ejemplo, mamíferos tales como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y humanos).

En algunos casos, los inhibidores de C5 de la divulgación pueden incluir cualquiera de los polipéptidos indicados en la tabla 1.

Tabla 1. Compuestos de la divulgación

Número de compuesto	Secuencia	SEQ ID NO.
R3000	Ac-Nvl-C-Y-K-N-Y-H-azaTrp-E-Y-P-Tbg-Y-NH2	1
R3001	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-(N-Me)G-Nvl-(N-Me)S-NH2	2
R3002	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	3
R3003	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Y-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-P-NH2	4
R3004	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-azaTrp-E-Y-P-Phg-Tbg-NH2	5
R3005	Ac-Nvl-C-Y-azaTrp-(N-Me)G-Tbg-Nvl-azaTrp-E-Y-P-Phg-P-NH2	6
R3006	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-(N-Me)G-Nvl-(N-Me)S-NH2	7
R3007	[mXiii](2,7)Ac-Nvl-C-K-E-Phg-Y-C-(N-Me)S-Tbg-K-azaTrp-E-Y-NH2	8
R3008	[mXiii](2,10)Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH2	9
R3020	[mXiii](2,7)M-C-S-E-R-Y-C-E-V-R-W-E-Y-NH2	10
R3021	[mXiii](2,7)M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH2	11
R3079	Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	12
R3055	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	13
R3120	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-(N-Mc)N-Thg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	14
R3057	[mXiii](2,7)M-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	15
R3056	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	16
R3054	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	17
R3029	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-NH2	18
R3048	[mXiii](1,6)Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH2	19

ES 2 750 556 T3

R3072	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-K-NH2	20
R3024	Ac-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	21
R3114	Ac-Nvl-Nvl-(N-me)Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	22
R3050	[pXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Pbg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	23
R3025	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	24
R3061	Ac-Nvl-S-Y-E-A-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	25
R3041	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	26
R3077	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-K-(PEG2000) NH2	27
R3030	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbp-Y-azaTrp-E-Y-P-NH2	28
R3062	Ac-Nvl-S-Y-E-N-A-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	29
R3066	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-A-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	30
R3011	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-NH2	31
R3070	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-A-Chg-Nvl-NH2	32
R3071	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-A-Nvl-NH2	33
R3033	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-A-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	34
R3038	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	35
R3012	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	36
R3060	Ac-Nvl-S-Y-A-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	37
R3039	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-A-NH2	38
R3037	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)A-H-C-Nvl-NH2	39
R3076	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-K-(BODIPY- TMR-X) NH2	40
R3074	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Tyr(OMe)-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	41
R3013	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-NH2	42
R3065	[pXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-P-H-C-Nvl-NH2	43
R3073	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Phe(4-F)-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	44
R3116	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-(N-Me)W-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	45
R3091	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	46
R3078	PEG2000-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	47
R3100	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-F-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	48
R3121	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(N-Me)Phg-Nvl-NH2	49
R3043	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-NH2	50
R3102	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-P-H-C-Nvl-NH2	51
R3026	Ac-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	52
R3031	[mXilil(2,10)]Ac-A-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	53
R3019	[mXilil(2,14)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-C-NH2	54
R3014	[mXilil(1,9)]Ac-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH2	55
R3104	[pXilil(2,10)]Ac-Nvl-homoC-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	56
R3059	Ac-Nvl-S-A-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	57
R3115	Ac-Nvl-Nvl-Y-(N-Me)E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	58
R3110	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(1-Me)W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	59
R3126	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-azaTrp-E-C-P-Phg-Tbg-NH2	60
R3049	[oXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Mc)S-H-C-Nvl-NH2	61
R3069	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-A-P-Chg-Nvl-NH2	62
R3015	[mXilil(1,9)]Ac-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-NH2	63
R3068	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-A-Y-P-Chg-Nvl-NH2	64
R3105	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-homoC-Nvl-NH2	65
R3106	[pXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-homoC-Nvl-NH2	66
R3111	[mXilil(4,10)]Ac-Nvl-T-Phg-C-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	67
R3112	[mXilil(2,10)]Ac-Nle-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	68
R3113	[mXilil(3,11)]Ac-Y-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	69
R3134	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-(3-Cl-Phe)-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	70
R3018	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-C-P-Phg-Nvl-NH2	71
R3027	Ac-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	72
R3028	Ac-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phs-Nvl-NH2	73
R3032	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-A-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	74
R3058	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Chg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	75
R3067	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-A-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	76
R3117	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-(N-Me)Y-P-Chg-Nvl-NH2	77
R3022	Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH2	78
R3016	[mXilil(1,9)]Ac-C-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-NH2	79

ES 2 750 556 T3

R3089	[mXilil(2,10)]Ac-Chg-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	80
R3083	[mXilil(2,10)]Ac-V-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	81
R3087	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-(2-OMe)Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	82
R3103	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-homoC-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	83
R3135	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-(D-Ala)-C-Nvl-NH2	84
R3034	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-A-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	85
R3035	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-A-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	86
R3036	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-A-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	87
R3044	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-NH2	88
R3080	[mXilil(2,9)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-C-Nvl-NH2	89
R3085	[mXilil(2,10)]heptanoil-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	90
R3086	[mXilil(5,13)]Ac-Nvl-S-Y-E-C-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-C-Nvl-NH2	91
R3092	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-F-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	92
R3095	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-(homo)F-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	93
R3096	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-Aib-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	94
R3122	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Tiq-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	95
R3075	[mXilil(2,11)]Nvl-C-Y-(N-Me)S-Phg-(N-Me-4-F)Phe-(N-Me)S-H-(N-Me-4-F)Phe-G-C-NH2	96
R3107	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-homoC-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-homoC-Nvl-NH2	97
R3108	[pXilil(2,10)]Ac-Nvl-homoC-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-homoC-Nvl-NH2	98
R3127	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-azaTrp-E-C-P-Phg-Tbg-NH2	99
R3133	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-(D-Ala)-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	100
R3009	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Y-E-(N-Me)G-Tbg-Y-azaTrp-E-C-Nvl-P-Nvl-NH2	101
R3010	[mXilil(2,13)]Ac-Nvl-C-Y-E-(N-Me)G-Tbg-Y-azaTrp-E-Nvl-Nvl-P-C-NH2	102
R3017	[mXilil(2,8)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-C-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	103
R3023	Ac-Y-P-Y-C-Phg-azaTrp-Tbg-E-Nvl-N-Y-Nvl-E-NH2	104
R3040	[ciclo(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl	105
R3042	[ciclo(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	106
R3045	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-NH2	107
R3046	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-NH2	108
R3047	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-NH2	109
R3051	[mXilil(2,11)]Nvl-C-Y-(N-Me)S-Phg-(N-Me-4-F)Phe-(N-Me)S-H-(N-Me-4-F)Phe-(N-Me)G-C-NH2	110
R3052	[mXilil(2,9)]Nvl-C-Y-Tbg-Phg-N-(N-Me)G-L-C-Phg-(N-Me)A-NH2	111
R3053	[mXilil-biciclo]Nvl-C-C-N-Tbg-Phg-C-Tbg-(N-Me)S-C-Tbg-NH2	112
R3063	Ac-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-NH2	113
R3064	Ac-Y-azaTrp-E-Y-P-NH2	114
R3081	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-(N-Me)E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	115
R3082	[mXilil(1,9)]heptanoil-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	116
R3084	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-S-A-C-Nvl-NH2	117
R3088	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(5-F)W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	118
R3090	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-F-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	119
R3093	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-(D-Chg)-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	120
R3094	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(5-MeO)W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	121
R3097	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-D-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	122
R3098	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-Q-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	123
R3099	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-N-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	124
R3101	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-G-C-Nvl-NH2	125
R3109	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(1-Me-W)-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	126
R3118	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(D-Trp)-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	127
R3119	Ac-Y-E-N-Y-(D-Trp)-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	128
R3123	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-(D-Glu)-Y-P-Phg-Nvl-NH2	129
R3124	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-V-Y-W-E-F-NH2	130
R3125	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-W-E-F-NH2	131
R3128	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-C-E-Y-P-Phg-Tbg-NH2	132
R3129	[mXilil(2,8)]Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-C-E-Y-P-Phg-Tbg-NH2	133
R3130	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-(N-Me)Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	134
R3131	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-W-Asp(T)-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	135
R3132	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(D-Trp)-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	136
R3136	[mXilil(2,10)]heptanoil-Nvl-C-(D-Phg)-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	137
R3137	[mXilil(1,9)]heptanoil-C-(D-Phg)-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	138
R3138	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-F-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-F-NH2	139
R3139	[mXilil(1,6)]Ac-C-Tbg-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-F-NH2	140

ES 2 750 556 T3

R3140	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-Y-P-NH2	141
R3141	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-P-NH2	142
R3142	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-azaTrp-E-Y-P-NH2	143
R3143	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-Y-P-NH2	144
R3144	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	145
R3145	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	146
R3146	[mXilil(1,6)]Ac-C-Tbg-F-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH2	147
R3147	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-Propargil-Gly-NH2	148
R3148	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	149
R3149	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	150
R3150	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-A-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	151
R3151	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-A-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	152
R3152	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	153
R3153	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-A-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	154
R3154	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-A-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	155
R3155	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-A-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	156
R3156	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-A-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	157
R3157	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-A-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	158
R3158	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-A-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	159
R3159	[mXilil(1,6)](des-amino)C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	160
R3160	[mXilil(1,6)](des-amino)C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	161
R3161	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-K-NH2	162
R3162	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-K-NH2	163
R3163	[ciclo(1,6)]Ac-C-V-F-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-F-Y-P-Phg-Nvl-NH2	164
R3164	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C12)-NH2	165
R3165	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C10)-NH2	166
R3166	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C8)-NH2	167
R3167	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-(alfa-metil)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	168
R3168	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-Asp(T)-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	169
R3169	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	170
R3170	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-K	171
R3171	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C12)	172
R3172	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	173
R3173	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	174
R3174	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-Asp(T)-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	175
R3175	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-B20	176
R3176	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	177
R3177	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-W-P-Chg-Nvl	178
R3178	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-(homo)Phe-P-Chg-Nvl	179
R3179	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-(m-Cl-homo)Phe-P-Chg-Nvl	180
R3180	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-2Nal-P-Chg-Nvl	181
R3181	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-(3-aminometil)Phe)-E-Y-P-Chg-Nvl	182
R3182	[ciclo-triazolil(1,6)]Ac-X02-V-E-R-F-X31-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	183
R3183	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	184
R3184	[ciclo-tioalquil(1,5)]V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	185
R3185	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-Cle-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	186
R3186	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-(A-Piran)-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	187
R3187	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-(3-aminometil)Phe-P-Chg-Nvl	188
R3188	[ciclo-olefinil(1,6)]Ac-X30-V-E-R-F-X12-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	189
R3189	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C16)	190
R3190	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-B20	191
R3191	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-K	192
R3192	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-K-NH2	193
R3193	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-B28	194
R3194	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)-NH2	195
R3195	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	196
R3196	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-W-F-Y-P-Chg-K	197
R3197	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Chg-K14	198
R3198	[ciclo(1,6)](desamino)C-V-E-R-F-C-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	199
R3199	[ciclo(1,6)](desamino)C-(D-Ala)-E-R-F-C-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	200
R3200	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Aib-(Lys-C16)	201
R3201	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	211

En sistemas de C5, C5 y otros componentes de sistema pueden estar en disolución o pueden estar fijados, tal como en un pocillo de ensayo. Los sistemas de C5 pueden comprender además otros componentes de complemento, incluyendo en algunos casos todos los componentes necesarios para formar el complejo de ataque a membrana (MAC). En algunos casos, los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos de la divulgación pueden usarse para inhibir la escisión de C5 en un sujeto humano. Tales polipéptidos y/o composiciones de polipéptidos pueden encontrar utilidad en el tratamiento de diversos trastornos y/o enfermedades relacionados con el complemento así como estados inflamatorios acompañantes. En la técnica se conocen determinados inhibidores de C5 y se enseñan en las patentes estadounidenses n.<sup>os</sup> 7.348.401 y 6.355.245.

La escisión de C5 proporciona los productos proteolíticos C5a y C5b. El sitio de escisión de C5 que se escinde para proporcionar estos productos se denomina en el presente documento sitio de escisión de C5a-C5b. C5b contribuye a la formación del complejo de ataque a membrana (MAC) mientras que C5a estimula el sistema inmunitario y la respuesta inflamatoria. En algunos casos, los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos de la presente divulgación evitan la escisión de C5 y por tanto pueden ser útiles en el tratamiento de inflamación mediante la inhibición de acontecimientos inflamatorios incluyendo, pero sin limitarse a, quimiotaxia y activación de células inflamatorias (por ejemplo macrófagos, mastocitos, neutrófilos y plaquetas), proliferación de células endoteliales y edema.

Muchos de los componentes del sistema del complemento, incluyendo, pero sin limitarse a, C3, C4 y C5, son funcionalmente inertes en su estado nativo hasta que se seleccionan como diana para su escisión para dar múltiples componentes activos. La escisión de C3 o C4 provoca un cambio conformacional que expone un dominio de tioéster interno. Dentro del dominio, un enlace tioéster interno entre cadenas laterales de residuos de cisteína y glutamina es un enlace químicamente lábil que confiere la capacidad a C3 y C4 de unirse a la superficie celular y/o moléculas biológicas. La escisión de C3 y C4 también proporciona los componentes de la C5 convertasa, o bien C3bC4bC2a o bien (C3b)2Bb. (Law, S.K., *et al.* (1997). *Protein Science*. 6:263-274; van den Elsen, J.M.H., (2002). *J. Mol. Biol.* 322:1103-1115).

La estructura de múltiples dominios de C5 es similar a C3 y C4. La C5 convertasa escinde C5 para dar los componentes C5a y C5b. La escisión de C5 provoca un cambio conformacional que expone el dominio de tipo tioéster de C5b, que desempeña un papel en la unión de C5 a C6, seguido por interacciones con C7 y C8 para formar el MAC citolítico. Las estructuras de dominio de C5 comprenden características reguladoras que son críticas para el procesamiento y la actividad posterior del complemento. (Fredslund, F. *et al.* (2008). *Nature*. 9:753-760; Hadders, M.A. *et al.* (2012). *Cell Reports*. 1:200-207).

Los compuestos de la presente divulgación pueden unirse a C5 y evitar la escisión de C5 para dar los productos de escisión C5a y C5b.

Recientemente, se propuso un nuevo paradigma para la activación del complemento, basado en el descubrimiento de que la trombina genera productos de C5 no identificados anteriormente que soportan la ruta de activación del complemento terminal (Krisinger, *et al.*, (2014). *Blood*. 120(8): 1717-1725).

La trombina actúa en la cascada de coagulación, un proceso basado en segunda circulación mediante el cual los organismos, en respuesta a una lesión, son capaces de limitar la hemorragia, restaurar la integridad vascular, y fomentar la curación. Tras un daño a un vaso, se expone factor tisular a la circulación, desencadenando una cascada de reacciones proteolíticas que conduce a la generación de la enzima de coagulación central, trombina, que convierte fibrinógeno en un coágulo de fibrina.

Históricamente, la ruta de activación del complemento se ha considerado de manera independiente de la cascada de coagulación; sin embargo, la interacción de estos dos sistemas merece una consideración renovada. La coagulación y el complemento se activan de manera coordinada de una manera espaciotemporal solapada en respuesta a estímulos fisiopatológicos comunes para mantener la homeostasis, y surge la enfermedad cuando hay una activación descontrolada de las respuestas inmunitaria y de coagulación innatas, tal como se demuestra, por ejemplo, por la aterosclerosis, accidente cerebrovascular, cardiopatía coronaria, diabetes, lesión por isquemia-reperfusión, traumatismo, hemoglobinuria paroxística nocturna, degeneración macular relacionada con la edad, y síndrome urémico hemolítico atípico. De hecho, se ha encontrado que la introducción de inhibidores del complemento trata simultáneamente las alteraciones inflamatorias y trombóticas asociadas con algunos de estos trastornos.

Tal como se indicó anteriormente, el sistema del complemento se activa mediante tres rutas principales, convergiendo todas ellas con la activación proteolítica del componente C3 del complemento central. Posteriormente, la formación de C5 convertasas da como resultado la escisión de C5 en la arginina 751 (R751) para liberar un fragmento C5a quimiotáctico y anafilatónico y generar C5b. C5b es el factor de iniciación para el ensamblaje del complejo de ataque a membrana (MAC; también conocido como C5b-9) lítico dependiente de C5b, responsable de destruir células dañadas y patógenos.

Se han identificado varias conexiones moleculares entre el complemento y la coagulación. De la manera más notable, en lo que se describió como una nueva ruta de activación del complemento, se encontró que la trombina era capaz de fomentar directamente la activación de complemento escindiendo C5, supuestamente en R751, liberando así C5a en ausencia de C3 (Huber-Lang, *et al.*, 2006. *Nature Med.* 12(6):682-687). Sin embargo, estos estudios no compararon la trombina con la C5 convertasa auténtica, y sólo se realizaron análisis bioquímicos limitados; por tanto, no pudo evaluarse la relevancia fisiológica de la ruta.

Usando sistemas purificados y basados en plasma, se evaluaron los efectos de trombina y C5 convertasa sobre C5 midiendo la liberación de la anafilatoxina C5a y la generación de C5b, componente de MAC. Se descubrió que, aunque la trombina escindía C5 escasamente en R751, produciendo una cantidad mínima de C5a y C5b, escindía C5 eficazmente en un sitio R947 recién identificado y altamente conservado, generando productos intermedios no descritos anteriormente C5<sub>T</sub> y C5b<sub>T</sub>. La coagulación de plasma inducida por factor tisular condujo a la proteólisis de C5 en un sitio sensible a trombina correspondiente a este nuevo sitio R947 y no R751. El tratamiento combinado de C5 con trombina y C5 convertasa produjo C5a y C5b<sub>T</sub>, formando este último un complejo de ataque a membrana C5b<sub>T</sub>-9 con significativamente más actividad lítica que con C5b-9. Por tanto, se ha propuesto un nuevo paradigma para la activación del complemento, en el que la trombina es una pareja invariable y crítica con C5 convertasa en el inicio de la formación de un MAC más activo mediante la formación de productos de C5 no identificados anteriormente que se generan mediante proteólisis colaborativa mediante las dos enzimas. Estos descubrimientos proporcionan nuevos conocimientos sobre la regulación de inmunidad innata en el contexto de activación de la coagulación que se produce en muchas enfermedades (Krisinger, *et al.*, (2014). *Blood.* 120(8): 1717-1725).

Los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos divulgados en el presente documento pueden inhibir la activación del complemento inducida por trombina. Tales polipéptidos y/o composiciones de polipéptidos pueden usarse por tanto para tratar la hemólisis resultante de la activación del complemento inducida por trombina.

Dados los hallazgos de conexiones moleculares entre las rutas del complemento y de coagulación, se cree que el complemento puede activarse mediante componentes adicionales de las cascadas de coagulación y/o inflamación. Por ejemplo, otras serina proteasas con especificidad de sustrato ligeramente diferente pueden actuar de una manera similar. Huber-Lang *et al.* (2006) mostraron que la trombina no sólo escindía C5 sino también C3a generado *in vitro* cuando se incubaba con C3 nativo (Huber-Lang, *et al.*, 2006. *Nature Med.* 12(6):682-687). De manera similar, se ha encontrado que otros componentes de la ruta de coagulación, tales como FXa, FXIa y plasmina, escinden tanto C5 como C3.

Específicamente, en un mecanismo similar al observado mediante activación de trombina, se ha observado que la plasmina, FXa, FIXa y FXIa son capaces de escindir C5 para generar C5a y C5b (Amara, *et al.*, (2010). *J. Immunol.* 185: 5628-5636; Amara, *et al.*, (2008) "Interaction Between the Coagulation and Complement System" en *Current Topics in Complement II*, J.D. Lambris (ed.), págs. 71-79). Se encontró que las anafilatoxinas producidas eran biológicamente activas tal como se muestra mediante una respuesta quimiotáctica dependiente de la dosis de neutrófilos y células HMC-1, respectivamente. La actividad de escisión inducida por plasmina pudo bloquearse de una manera dependiente de la dosis mediante el inhibidor de serina proteasa, aprotinina y leupeptina. Estos hallazgos sugieren que diversas serina proteasas pertenecientes al sistema de coagulación son capaces de activar la cascada del complemento de manera independiente de las rutas establecidas. Además, se generan C5a y C3a funcionales (tal como se detecta mediante inmunotinción y ELISA), ambos de los cuales se sabe que están implicados de manera crucial en la respuesta inflamatoria.

Los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos divulgadas en el presente documento pueden inhibir la activación de C5 mediante plasmina, FXa, FIXa, FXIa y otras proteasas de la ruta de coagulación.

Desde hace mucho tiempo se ha sabido que la elastasa leucocitaria humana (HLE), una enzima secretada por neutrófilos y macrófagos durante procesos inflamatorios, también libera a partir de C5 un fragmento quimiotáctico similar a C5a. Sin embargo, este fragmento similar a C5a no es idéntico a C5a, dado que HLE no escinde enlaces peptídicos en el sitio de escisión que escinde habitualmente C5 para dar C5a y C5b tras la exposición a las convertasas del complemento. En vez de eso, se ha encontrado que la escisión de complemento C5 mediante HLE también genera una molécula similar a C5b funcionalmente activa que es capaz de participar en la formación de MAC (Vogt, (1999). *Immunobiology.* 201:470-477).

Los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos divulgadas en el presente documento pueden inhibir la activación de C5 mediante HLE y otras proteasas de la cascada de inflamación.

Los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos de la presente divulgación pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos y/o estados en los que la escisión de C5 conduce a la progresión de la enfermedad, trastorno y/o estado. Tales enfermedades, trastornos y/o estados pueden incluir, pero no se limitan a, enfermedades, trastornos y/o estados inmunitarios y autoinmunitarios, neurológicos, cardiovasculares, pulmonares y oculares. Las enfermedades y/o los trastornos inmunitarios y autoinmunitarios pueden incluir, pero no se limitan a, encefalomielite diseminada aguda (ADEM), leucoencefalitis hemorrágica necrotizante aguda, enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, alopecia areata, amiloidosis, espondilitis anquilosante, rechazo agudo mediado por

anticuerpos tras trasplante de órgano, nefritis anti-GBM/anti-TBM, síndrome antifosfolípidos (APS), angioedema autoinmunitario, anemia aplásica autoinmunitaria, disautonomía autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, hiperlipidemia autoinmunitaria, inmunodeficiencia autoinmunitaria, enfermedad del oído interno autoinmunitaria (AIED), miocarditis autoinmunitaria, pancreatitis autoinmunitaria, retinopatía autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria (ATP), enfermedad tiroidea autoinmunitaria, urticaria autoinmunitaria, neuropatías axonal y neuronal, septicemia bacteriana y choque séptico, enfermedad de Balo, enfermedad de Behcet, penfigoide ampolloso, cardiomiopatía, enfermedad de Castleman, enfermedad celiaca, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), osteomielitis multifocal recurrente crónica (CRMO), síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial/penfigoide mucoso benigno, enfermedad de Crohn, síndrome de Cogans, enfermedad de aglutininas frías, bloqueo cardiaco congénito, miocarditis de Coxsackie, enfermedad de CREST, crioglobulinemia mixta esencial, neuropatías desmielinizantes, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, enfermedad de Devic (neuromielitis óptica), diabetes tipo I, lupus discoide, síndrome de Dressler, endometriosis, esofagitis eosinófila, fascitis eosinófila, eritema nodoso, encefalomiелitis alérgica experimental, síndrome de Evans, fibromialgia, alveolitis fibrosante, arteritis de células gigantes (arteritis temporal), glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, granulomatosis con poliangitis (GPA) véase enfermedad de Wegener, de Graves, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica (incluyendo síndrome urémico hemolítico atípico y síndrome urémico hemolítico atípico resistente a terapia con plasma), púrpura de Henoch-Schonlein, herpes gestacional, hipogammaglobulinemia, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), nefropatía de IgA, enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, lipoproteínas inmunorreguladoras, miositis por cuerpos de inclusión, diabetes dependiente de insulina (tipo 1), cistitis intersticial, artritis juvenil, diabetes juvenil, síndrome de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, vasculopatía de vasos grandes, vasculitis leucocitoclástica, liquen plano, liquen escleroso, conjuntivitis lígnea, enfermedad de IgA lineal (LAD), lupus (SLE), enfermedad de Lyme, enfermedad de Meniere, poliangitis microscópica, enfermedad de tejido conjuntivo mixta (MCTD), úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, síndromes de neoplasia endocrina múltiple, escleritis múltiple, neuropatía motora multifocal, miositis, miastenia grave, narcolepsia, neuromielitis óptica (de Devic), neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, neuritis óptica, osteoartritis, reumatismo palindrómico, PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios pediátricos asociados con estreptococos), degeneración cerebelar paraneoplásica, hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonnage-Turner, pars plana (uveítis periférica), pénfigo, neuropatía periférica, encefalomiелitis perivenosa, anemia perniciosa, síndrome de POEMS, poliarteritis nodosa, síndromes poliglandulares autoinmunitarios tipo I, II y III, poliendocrinopatías, polimialgia reumática, polimiositis, síndrome tras infarto de miocardio, síndrome pospericardiotomía, dermatitis por progesterona, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, psoriasis, artritis psoriásica, fibrosis pulmonar idiopática, pioderma gangrenoso, aplasia pura de glóbulos rojos, fenómeno de Raynauds, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, síndrome de Reiter, policondritis recidivante, síndrome de piernas inquietas, fibrosis retroperitoneal, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, escleritis, escleroderma, síndrome urémico hemolítico por *Escherichia Coli* productora de toxina Shiga (STEC-HUS), síndrome de Sjogren, vasculopatía de vasos pequeños, autoinmunidad de espermatozoides y testicular, síndrome de la persona rígida, endocarditis bacteriana subaguda (SBE), síndrome de Susac, oftalmia simpática, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes, púrpura trombocitopénica (TTP), síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversal, trastorno autoinmunitario tubular, colitis ulcerosa, enfermedad de tejido conjuntivo indiferenciado (UCTD), uveítis, dermatosis vesiculoampolloso, vasculitis, vitiligo y granulomatosis de Wegener (también conocida como granulomatosis con poliangitis (GPA)). Las enfermedades, los trastornos y/o estados neurológicos pueden incluir, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia de cuerpos de Lewy y escleritis múltiple. Las enfermedades, los trastornos y/o estados cardiovasculares pueden incluir, pero no se limitan a, aterosclerosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, vasculitis, traumatismo y estados que surgen de intervención cardiovascular (incluyendo, pero sin limitarse a, cirugía de derivación cardiaca, injerto arterial y angioplastia). Las enfermedades, los trastornos y/o estados pulmonares pueden incluir, pero no se limitan a, asma, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Las aplicaciones relacionadas con los ojos incluyen, pero no se limitan a: degeneración macular relacionada con la edad, conjuntivitis papilar gigante y alérgica, enfermedad de Behcet, inflamación coroidea, complicaciones relacionadas con cirugía intraocular, rechazo de trasplante de córnea, úlceras en la córnea, retinitis por citomegalovirus, síndrome de ojo seco, endoftalmitis, enfermedad de Fuch, glaucoma, vasculitis de complejo inmunitario, conjuntivitis inflamatoria, enfermedad isquémica de la retina, queratitis, edema macular, infestación/migración parasitaria ocular, retinitis pigmentosa, escleritis, enfermedad de Stargardt, fibrosis subretiniana, uveítis, inflamación retiniana del cristalino y enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada.

Los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos de la presente divulgación pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de pacientes con PNH que muestran una escasa respuesta frente a terapias con anticuerpos monoclonales, tales como terapia con ECULIZUMAB®, debido a mutaciones en el gen de C5 que evitan la unión del anticuerpo a C5 (Nishimura, J-I. (2012). 54th ASH Annual Meeting, Abstract 3197).

Los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos de la presente divulgación pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos y/o estados infecciosos, por ejemplo, en un sujeto que tiene una infección. En algunos casos, el sujeto tiene una infección y corre el riesgo de desarrollar septicemia o un síndrome séptico. Los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos de la presente divulgación son particularmente útiles en el tratamiento de septicemia.

Los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos de la presente divulgación también pueden administrarse para mejorar el desenlace de intervenciones clínicas en los que se desea la inhibición del complemento. Tales intervenciones pueden incluir, pero no se limitan a, injerto, trasplante, implantación, cateterización, intubación y similares. En algunos casos, los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos divulgados en el presente documento se usan para recubrir dispositivos, materiales y/o biomateriales usados en tales intervenciones. En algunos casos, la superficie interna de un tubo puede recubrirse con polipéptidos y/o composiciones de polipéptidos para evitar la activación del complemento dentro de un líquido corporal que pasa a través del tubo, o bien *in vivo* o bien *ex vivo*, por ejemplo, derivación extracorpórea, por ejemplo, diálisis y derivación cardiaca.

#### Métodos de uso

#### Indicaciones terapéuticas

La divulgación se refiere en particular al uso de polipéptido (por ejemplo, compuestos peptidomiméticos y polipéptidos cíclicos) y composiciones que contienen al menos un polipéptido, para el tratamiento de un trastorno, un estado o una enfermedad. En algunos casos, los compuestos y las composiciones de la divulgación pueden usarse para tratar a sujetos que padecen hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH). Los sujetos con PNH son incapaces de sintetizar versiones funcionales de las proteínas reguladoras del complemento CD55 y CD59 en células madre hematopoyéticas. Esto da como resultado la hemólisis mediada por el complemento y una variedad de complicaciones posteriores. Otros trastornos y enfermedades relacionados con el complemento incluyen, pero no se limitan a, enfermedades y trastornos autoinmunitarios, enfermedades y trastornos neurológicos, enfermedades y trastornos de la sangre y enfermedades y trastornos infecciosos. Evidencias experimentales sugieren que muchos trastornos relacionados con el complemento se alivian mediante la inhibición de la actividad del complemento.

Una mutación adquirida en el gen de biosíntesis de anclaje de glicano de fosfatidilinositol, clase A (PIG-A), que se origina a partir de una célula madre hematopoyética multipotente, da como resultado una enfermedad poco frecuente conocida como hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH) (Pu, J.J. *et al.*, Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. Clin Transl Sci. junio de 2011; 4 (3): 219-24). La PNH se caracteriza por trastorno de médula ósea, anemia hemolítica y trombosis. El producto génico de PIG-A es necesario para la producción de un anclaje de glicolípidos, glicosilfosfatidilinositol (GPI), usado para anclar proteínas a la membrana plasmática. Dos proteínas reguladoras del complemento, CD55 y CD59, se vuelven no funcionales en ausencia de GPI. Esto conduce a la destrucción mediada por el complemento de estas células. Los polipéptidos y/o las composiciones de polipéptidos de la presente divulgación son particularmente útiles en el tratamiento de PNH. Tal como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" y similares se refieren al remedio o alivio de procesos patológicos. En el contexto de la presente divulgación, en la medida en que se refieren a cualquiera de los demás estados mencionados a continuación en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" y similares significan remediar o aliviar al menos un síntoma asociado con tal estado, o ralentizar o revertir la progresión o progresión prevista de tal estado, tal como ralentizar la progresión de un tumor maligno o cáncer, o aumentar el aclaramiento de un organismo infeccioso para aliviar/reducir los síntomas provocados por la infección, por ejemplo, hepatitis provocada por infección por un virus de hepatitis o reducir la destrucción de glóbulos rojos (tal como se mide mediante los requisitos de transfusión reducidos o los niveles de hematocrito o hemoglobina aumentados) resultante de hemoglobinuria paroxística nocturna.

Por "disminuir" o "reducir" en el contexto de un marcador de enfermedad o síntoma quiere decirse una disminución estadísticamente significativa de tal nivel. La disminución puede ser, por ejemplo, de al menos el 10%, al menos el 20%, al menos el 30%, al menos el 40% o más, y es preferiblemente hasta un nivel aceptado como dentro del intervalo de lo normal para un individuo sin tal trastorno.

Por "aumentar" o "elevar" en el contexto de un marcador de enfermedad o síntoma quiere decirse un aumento estadísticamente significativo de tal nivel. El aumento puede ser, por ejemplo, de al menos el 10%, al menos el 20%, al menos el 30%, al menos el 40% o más, y es preferiblemente hasta un nivel aceptado como dentro del intervalo de lo normal para un individuo sin tal trastorno.

Tal como se usan en el presente documento, las frases "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad profilácticamente eficaz" se refieren a una cantidad que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento, la prevención o gestión de procesos patológicos o un síntoma evidente de uno o más procesos patológicos. La cantidad específica que es terapéuticamente eficaz puede determinarse fácilmente por un médico habitual, y puede variar dependiendo de factores conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, el tipo de proceso patológico, la historia del paciente y edad, el estadio del proceso patológico y la administración de otros agentes que inhiben procesos patológicos.

Tal como se usa en el presente documento, una "composición farmacéutica" comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de un polipéptido y un portador farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en el presente documento, "cantidad farmacológicamente eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz" o simplemente "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un polipéptido eficaz para producir el resultado farmacológico,

terapéutico o preventivo previsto. Por ejemplo, si se considera que un tratamiento clínico dado es eficaz cuando hay una alteración (aumento o disminución) de al menos el 10% en un parámetro medible asociado con una enfermedad o un trastorno, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco para el tratamiento de esa enfermedad o trastorno es la cantidad necesaria para realizar una alteración de al menos el 10% en ese parámetro. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido puede ser una que altera la unión de una diana a su pareja de unión natural en al menos el 10%.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador para la administración de un agente terapéutico. Tales portadores incluyen, pero no se limitan a, solución salina, solución salina tamponada, dextrosa, agua, glicerol, etanol y combinaciones de los mismos. El término excluye específicamente medio de cultivo celular. Para fármacos administrados por vía oral, los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido alginico son agentes disgregantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, será generalmente estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal. A continuación en el presente documento, se describen adicionalmente agentes incluidos en formulaciones de fármaco.

La eficacia del tratamiento o mejora de la enfermedad pueden evaluarse, por ejemplo, midiendo la progresión de la enfermedad, remisión de la enfermedad, gravedad de síntomas, reducción de dolor, calidad de vida, dosis de un medicamento requerida para sostener un efecto de tratamiento, el nivel de un marcador de enfermedad o cualquier otro parámetro medible apropiado para una enfermedad dada que está tratándose o seleccionándose como diana para la prevención. Monitorizar la prevención o eficacia del tratamiento midiendo uno cualquiera de tales parámetros, o cualquier combinación de parámetros, se encuentra fácilmente dentro de la capacidad de un experto en la técnica. En relación con la administración de un polipéptido o una composición farmacéutica del mismo, "eficaz contra" una enfermedad o un trastorno indica que la administración de una manera clínicamente apropiada da como resultado un efecto beneficioso para al menos una fracción de pacientes, tal como una mejora de síntomas, una cura, una reducción de la carga de enfermedad, reducción de la masa tumoral o números de célula, prolongación de la vida, mejora de la calidad de vida, una reducción de la necesidad de transfusiones de sangre u otro efecto generalmente reconocido como positivo por médicos familiarizados con el tratamiento del tipo particular de enfermedad o trastorno.

Un efecto de tratamiento o preventivo resulta evidente cuando hay una mejora estadísticamente significativa en uno o más parámetros de estado patológico, o por no empeorar o desarrollar síntomas cuando éstos se prevenirían de otro modo. Como ejemplo, un cambio favorable de al menos el 10% en un parámetro medible de enfermedad, y preferiblemente al menos el 20%, el 30%, el 40%, el 50% o más, puede ser indicativo de tratamiento eficaz. La eficacia para un fármaco de polipéptido dado o una formulación de ese fármaco también puede evaluarse usando un modelo en animal de experimentación para la enfermedad dada tal como se conoce en la técnica. Cuando se usa un modelo en animal de experimentación, la eficacia de tratamiento se demuestra cuando se observa una modulación estadísticamente significativa en un marcador o síntoma.

El polipéptido y un agente terapéutico adicional pueden administrarse en combinación en la misma composición, por ejemplo, por vía parenteral, o el agente terapéutico adicional puede administrarse como parte de una composición independiente o mediante otro método descrito en el presente documento.

#### *Indicaciones inflamatorias*

Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar a sujetos con enfermedades, trastornos y/o estados relacionados con inflamación. La inflamación puede regularse por incremento durante la cascada proteolítica del sistema del complemento. Aunque la inflamación puede tener efectos beneficiosos, el exceso de inflamación puede conducir a una variedad de patologías (Markiewski *et al.* 2007. *Am J Pathol.* 17:715-27). Por consiguiente, los compuestos y las composiciones de la presente divulgación pueden usarse para reducir o eliminar la inflamación asociada con la activación del complemento.

#### *Inflamación estéril*

Los compuestos y las composiciones de la presente divulgación pueden usarse para tratar, prevenir o retrasar el desarrollo de inflamación estéril. La inflamación estéril es la inflamación que se produce en respuesta a estímulos distintos de infección. La inflamación estéril puede ser una respuesta habitual a estrés tal como estrés genómico, estrés hipóxico, estrés nutricional o estrés de retículo endoplasmático provocados por unos estímulos nocivos físicos, químicos o metabólicos. La inflamación estéril puede contribuir a la patogénesis de muchas enfermedades tales como, pero sin limitarse a, lesiones inducidas por isquemia, artritis reumatoide, lesiones pulmonares agudas, lesiones hepáticas inducidas por fármacos, enfermedades inflamatorias del intestino y/u otras enfermedades, trastornos o estados. El mecanismo de la inflamación estéril y los métodos y las composiciones para el tratamiento,

la prevención y/o el retraso de los síntomas de inflamación estéril pueden incluir cualquiera de los enseñados por Rubartelli *et al.* en *Frontiers in Immunology*, 2013, 4:398-99, Rock *et al.* en *Annu Rev Immunol.* 2010, 28:321-342 o en la patente estadounidense n.º 8.101.586.

5 *Respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y septicemia*

Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar y/o prevenir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). El SIRS es una inflamación que afecta a todo el organismo. Cuando el SIRS está provocado por una infección, se denomina septicemia. El SIRS puede estar provocado por acontecimientos no infecciosos tales como traumatismo, lesión, quemaduras, isquemia, hemorragia y/u otros estados. Durante la septicemia y el SIRS, la activación del complemento conduce a una generación excesiva de productos de activación del complemento, lo que puede provocar fallo multiorgánico (MOF) en sujetos. Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para controlar y/o equilibrar la activación del complemento para la prevención y el tratamiento de SIRS, septicemia y/o MOF. Los métodos de aplicación de inhibidores del complemento para tratar SIRS y septicemia pueden incluir los enseñados por Rittirsch *et al.* en *Clin Dev Immunol*, 2012, 962927, en la publicación estadounidense n.º US2013/0053302 o en la patente estadounidense n.º 8.329.169.

20 *Síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS)*

Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar y/o prevenir el desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS). El ARDS es una inflamación extendida de los pulmones y puede provocarse por traumatismo, infección (por ejemplo, septicemia), neumonía grave y/o inhalación de sustancias dañinas. El ARDS es normalmente una complicación grave potencialmente mortal. Los estudios sugieren que los neutrófilos pueden contribuir al desarrollo de ARDS afectando a la acumulación de células polimorfonucleares en los alveolos pulmonares lesionados y el tejido intersticial de los pulmones. Por consiguiente, los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden administrarse para reducir y/o prevenir la producción de factor tisular en neutrófilos alveolares. Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse además para el tratamiento, la prevención y/o el retraso de ARDS, en algunos casos según cualquiera de los métodos enseñados en la publicación internacional n.º WO2009/014633.

*Periodontitis*

Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar o prevenir el desarrollo de periodontitis y/o estados asociados. La periodontitis es una inflamación crónica extendida que conduce a la destrucción de tejido periodontal que es el tejido que soporta y rodea los dientes. El estado también implica la pérdida de hueso alveolar (hueso que sujeta los dientes). La periodontitis puede estar provocada por una falta de higiene bucal que conduce a la acumulación de bacterias en la línea gingival, también conocida como placa dental. Determinados estados de salud tales como diabetes o malnutrición y/o hábitos tales como tabaquismo pueden aumentar el riesgo de periodontitis. La periodontitis puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, aterosclerosis, diabetes, osteoporosis, parto prematuro, así como otros problemas de salud. Los estudios demuestran una correlación entre la periodontitis y la actividad local del complemento. Las bacterias periodontales pueden o bien inhibir o bien activar determinados componentes de la cascada del complemento. Por consiguiente, los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para prevenir y/o tratar la periodontitis y enfermedades y estados asociados. Los inhibidores de activación del complemento y los métodos de tratamiento pueden incluir cualquiera de los enseñados por Hajishengallis en *Biochem Pharmacol.* 2010, 15; 80(12):1 y Lambris o en la publicación estadounidense n.º US2013/0344082.

50 *Heridas y lesiones*

Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar y/o fomentar la curación de diferentes tipos de heridas y/o lesiones. Tal como se usa en el presente documento, el término "lesión" se refiere normalmente a un traumatismo físico, pero puede incluir procesos patológicos o infecciosos localizados. Las lesiones pueden caracterizarse por afectación, daño o destrucción provocados por acontecimientos externos que afectan a partes del organismo y/u órganos. Las heridas están asociadas con cortes, golpes, quemaduras y/u otros impactos en la piel, dejando la piel rota o dañada. Las heridas y lesiones son con frecuencia agudas, pero si no se curan apropiadamente pueden conducir a complicaciones y/o inflamación crónicas.

60 *Heridas y heridas por quemadura*

Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar y/o fomentar la curación de heridas. La piel sana proporciona una barrera protectora impermeable frente a patógenos y otros agentes afectantes del entorno. La piel también controla la temperatura corporal y la evaporación de líquidos. Cuando la piel está herida, estas funciones se ven alteradas haciendo que la curación de la piel resulte un desafío. La formación de heridas inicia un conjunto de procesos fisiológicos relacionados con el sistema inmunitario que reparan y regeneran el tejido. La activación del complemento es uno de estos procesos. Los estudios sobre la

activación del complemento han identificado varios componentes del complemento implicados en la curación de heridas tal como se enseña por van de Goot *et al.* en *J Burn Care Res* 2009, 30:274-280 y Cazander *et al.* *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012:534291. En algunos casos, la activación del complemento puede ser excesiva, provocando muerte celular e inflamación potenciada (conduciendo a una curación de heridas alterada y a heridas crónicas). En algunos casos, los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para reducir o eliminar tal activación del complemento para fomentar la curación de heridas. El tratamiento con compuestos y composiciones divulgados en el presente documento puede llevarse a cabo según cualquiera de los métodos para tratar heridas divulgados en la publicación internacional n.º WO2012/174055.

#### 10 *Traumatismo craneal*

Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar y/o fomentar la curación de traumatismo craneal. Los traumatismos craneales incluyen lesiones en el cuero cabelludo, el cráneo o el cerebro. Los ejemplos de traumatismo craneal incluyen, pero no se limitan a, concusiones, contusiones, fractura craneal, lesiones cerebrales por traumatismo y/u otras lesiones. Los traumatismos craneales pueden ser menores o graves. En algunos casos, el traumatismo craneal puede conducir a complicaciones físicas y/o mentales a largo plazo o a la muerte. Los estudios indican que los traumatismos craneales pueden inducir la activación de la cascada del complemento intracraneal inapropiada, lo que puede conducir a respuestas inflamatorias locales que contribuyen a daño cerebral secundario mediante desarrollo de edema cerebral y/o muerte neuronal (Stahel *et al.* en *Brain Research Reviews*, 1998, 27: 243-56). Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar traumatismo craneal y/o para reducir o prevenir complicaciones secundarias relacionadas. Los métodos de uso de los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento para controlar la activación de la cascada del complemento en traumatismo craneal pueden incluir cualquiera de los enseñados por Holers *et al.* en la patente estadounidense n.º 8.911.733.

#### 25 *Lesión por aplastamiento*

Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar y/o fomentar la curación de lesiones por aplastamiento. Las lesiones por aplastamiento son lesiones provocadas por una fuerza o una presión impuesta sobre el organismo provocando hemorragia, moretones, fracturas, lesiones nerviosas, heridas y/u otros daños en el organismo. Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para reducir la activación del complemento tras lesiones por aplastamiento, fomentando así la curación tras lesiones por aplastamiento (por ejemplo, fomentando la regeneración nerviosa, fomentando la curación de fracturas, impidiendo o tratando la inflamación y/u otras complicaciones relacionadas). Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para fomentar la curación según cualquiera de los métodos enseñados en la patente estadounidense n.º 8.703.136; publicaciones internacionales n.ºs WO2012/162215; WO2012/174055; o publicación estadounidense n.º US2006/0270590.

#### 40 *Enfermedad autoinmunitaria*

Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar a sujetos con enfermedades y/o trastornos autoinmunitarios. El sistema inmunitario puede dividirse en sistemas innato y adaptativo, refiriéndose a mecanismos de defensa inmediata no específicos y a sistemas específicos de antígeno más complejos, respectivamente. El sistema del complemento forma parte del sistema inmunitario innato, que reconoce y elimina patógenos. Adicionalmente, las proteínas del complemento pueden modular la inmunidad adaptativa, conectando las respuestas innata y adaptativa. Las enfermedades y los trastornos autoinmunitarios son anomalías inmunitarias que provocan que el sistema seleccione como diana sustancias y tejidos propios. La enfermedad autoinmunitaria puede afectar a determinados tejidos u órganos del organismo. Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para modular el complemento en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades autoinmunitarias. En algunos casos, tales compuestos y composiciones pueden usarse según los métodos presentados en Ballanti *et al.* *Immunol Res* (2013) 56:477-491.

#### *Síndrome antifosfolípidos (APS) y síndrome antifosfolípidos catastrófico (CAPS)*

Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para prevenir y/o tratar síndrome antifosfolípidos (APS) mediante el control de la activación del complemento. El APS es un estado autoinmunitario provocado por anticuerpos antifosfolípidos que provocan que la sangre se coagule. El APS puede conducir a trombosis venosa o arterial recurrente en órganos, y complicaciones en circulaciones de la placenta provocando complicaciones relacionadas con el embarazo tales como aborto espontáneo, mortinatalidad, preeclampsia, nacimiento prematuro y/u otras complicaciones. El síndrome antifosfolípidos catastrófico (CAPS) es una versión extrema y aguda de un estado similar que conduce a la oclusión de las venas en varios órganos simultáneamente. Los estudios sugieren que la activación del complemento puede contribuir a complicaciones relacionadas con APS incluyendo complicaciones relacionadas con el embarazo, complicaciones trombóticas (de coagulación) y complicaciones vasculares. El compuesto y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar estados relacionados con APS reduciendo o eliminando la activación del complemento. En algunos casos, los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para

tratar APS y/o complicaciones relacionadas con APS según los métodos enseñados por Salmon *et al.* Ann Rheum Dis 2002; 61 (sup. II):ii46-ii50 y Mackworth-Young en Clin Exp Immunol 2004, 136:393-401.

#### Enfermedad de aglutininas frías

5 Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar enfermedad de aglutininas frías (CAD), también denominada hemólisis mediada por aglutininas frías. La CAD es una enfermedad autoinmunitaria resultante de una alta concentración de anticuerpos de IgM que interactúan con glóbulos rojos a temperaturas corporales en un intervalo bajo [Engelhardt *et al.* Blood, 2002, 100(5): 1922-23]. La CAD puede conducir a estados tales como anemia, fatiga, disnea, hemoglobinuria y/o acrocianosis. La CAD está relacionada con la activación robusta del complemento, y los estudios han mostrado que la CAD puede tratarse con terapias con inhibidores del complemento. Por consiguiente, la presente divulgación describe métodos de tratamiento de CAD usando compuestos y composiciones divulgados en el presente documento. En algunos casos, los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar CAD según los métodos enseñados por Roth *et al* en Blood, 2009, 113:3885-86 o en la publicación internacional n.º WO2012/139081.

#### Indicaciones vasculares

20 Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar indicaciones vasculares que afectan a vasos sanguíneos (por ejemplo, arterias, venas y capilares). Tales indicaciones pueden afectar a la circulación sanguínea, la tensión arterial, el flujo de sangre, la función de órganos y/u otras funciones corporales.

#### Microangiopatía trombótica (TMA)

25 Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar y/o prevenir la microangiopatía trombótica (TMA) y enfermedades asociadas. Las microangiopatías afectan a vasos sanguíneos pequeños (capilares) del organismo provocando que las paredes capilares se vuelvan espesas, débiles y propensas a hemorragias y circulación sanguínea lenta. Las TMA tienden a conducir al desarrollo de trombos vasculares, daño de células endoteliales, trombocitopenia y hemólisis. Los órganos tales como el cerebro, el riñón, los músculos, el sistema gastrointestinal, la piel y los pulmones pueden verse afectados. Las TMA pueden surgir a partir de operaciones médicas y/o estados que incluyen, pero no se limitan a, trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT), trastornos renales, diabetes y/u otros estados. Las TMA pueden estar provocadas por disfunción subyacente del sistema del complemento, tal como se describe por Meri *et al.* en European Journal of Internal Medicine, 2013, 24: 496-502. Generalmente, las TMA pueden dar como resultado niveles aumentados de determinados componentes del complemento conduciendo a trombosis. En algunos casos, esto puede estar provocado por mutaciones en proteínas del complemento o enzimas relacionadas. La disfunción del complemento resultante puede conducir a que el complemento seleccione como diana células endoteliales y plaquetas conduciendo a trombosis aumentada. Las TMA pueden prevenirse y/o tratarse con compuestos y composiciones divulgados en el presente documento. En algunos casos, los métodos de tratamiento de TMA con compuestos y composiciones divulgados en el presente documento pueden llevarse a cabo según los descritos en las publicaciones estadounidenses n.ºs US2012/0225056 o US2013/0246083.

#### Coagulación intravascular diseminada (DIC)

45 Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para prevenir y/o tratar la coagulación intravascular diseminada (DIC) controlando la activación del complemento. La DIC es un estado patológico en el que se activa de manera amplia la cascada de coagulación en la sangre y da como resultado la formación de coágulos de sangre especialmente en los capilares. La DIC puede conducir a un flujo de sangre obstruido de tejidos y finalmente puede dañar órganos. Adicionalmente, la DIC afecta al proceso normal de coagulación de la sangre, lo que puede conducir a hemorragia grave. Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar, prevenir o reducir la gravedad de DIC modulando la actividad del complemento. En algunos casos, los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse según cualquiera de los métodos de tratamiento de DIC enseñados en la patente estadounidense n.º 8.652.477.

#### Vasculitis

60 Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para prevenir y/o tratar la vasculitis. Generalmente, la vasculitis es un trastorno relacionado con la inflamación de vasos sanguíneos, incluyendo venas y arterias, caracterizado por glóbulos blancos que atacan a tejidos y que provocan el hinchamiento de los vasos sanguíneos. La vasculitis puede estar asociada con una infección, tal como en la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, o autoinmunidad. Un ejemplo de vasculitis asociada con autoinmunidad es la vasculitis por anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA). La vasculitis por ANCA está provocada por anticuerpos anómalos que atacan a las células y los tejidos del propio organismo. Los ANCA atacan al citoplasma de determinados glóbulos blancos y neutrófilos, haciendo que ataquen a las paredes de los vasos en determinados

órganos y tejidos del organismo. La vasculitis por ANCA puede afectar a la piel, los pulmones, los ojos y/o el riñón. Los estudios sugieren que la enfermedad por ANCA activa una ruta del complemento alternativa y genera determinados componentes del complemento que crean un bucle de amplificación de la inflamación dando como resultado una lesión vascular (Jennette *et al.* 2013, *Semin Nephrol.* 33(6): 557-64). En algunos casos, los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para prevenir y/o tratar la vasculitis por ANCA inhibiendo la activación del complemento.

*Indicaciones neurológicas*

Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para prevenir, tratar y/o aliviar los síntomas de indicaciones neurológicas, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades neurodegenerativas y trastornos relacionados. La neurodegeneración se refiere generalmente a una pérdida de la estructura o función de neuronas, indicando muerte de neuronas. Estos trastornos pueden tratarse inhibiendo el efecto del complemento sobre células neuronales usando compuestos y composiciones divulgados en el presente documento. Los trastornos relacionados con la neurodegeneración incluyen, pero no se limitan a, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

*Esclerosis lateral amiotrófica (ALS)*

Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para prevenir, tratar y/o aliviar los síntomas de ALS. La ALS es una enfermedad de neuronas motoras mortal caracterizada por la degeneración de neuronas de la médula espinal, el tronco encefálico y la corteza motora. La ALS provoca la pérdida de fuerza muscular que finalmente conduce a una insuficiencia respiratoria. La disfunción del complemento puede contribuir a ALS, y por tanto la ALS puede prevenirse, tratarse y/o reducirse sus síntomas mediante terapia con compuestos y composiciones divulgados en el presente documento que seleccionan como diana la actividad del complemento. En algunos casos, los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para fomentar la regeneración nerviosa. En algunos casos, los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse como inhibidores del complemento según cualquiera de los métodos enseñados en las publicaciones estadounidenses n.<sup>os</sup> US2014/0234275 o US2010/0143344.

*Enfermedad de Alzheimer*

Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer controlando la actividad del complemento. La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa crónica con síntomas que pueden incluir desorientación, pérdida de memoria, cambios de humor, problemas de comportamiento y finalmente pérdida de funciones corporales. Se piensa que la enfermedad de Alzheimer está provocada por depósitos cerebrales extracelulares de amiloide que están asociados con proteínas relacionadas con la inflamación tales como proteínas del complemento (Sjoberg *et al.* 2009, *Trends in Immunology.* 30(2): 83-90). Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse como inhibidores del complemento según cualquiera de los métodos de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer enseñados en la publicación estadounidense n.º US2014/0234275.

*Indicaciones relacionadas con el riñón*

Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar determinadas enfermedades, trastornos y/o estados relacionados con los riñones, en algunos casos inhibiendo la actividad del complemento. Los riñones son órganos responsables de eliminar productos residuales metabólicos del torrente sanguíneo. Los riñones regulan la tensión arterial, el aparato urinario y las funciones homeostáticas, y por tanto son esenciales para una variedad de funciones corporales. Los riñones pueden verse afectados más gravemente por la inflamación (en comparación con otros órganos) debido a características estructurales únicas y exposición a la sangre. Los riñones también producen sus propias proteínas del complemento que pueden activarse tras la infección, enfermedad renal y trasplantes de riñón. En algunos casos, los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse como inhibidores del complemento en el tratamiento de determinadas enfermedades, estados y/o trastornos del riñón según los métodos enseñados por Quigg, *J Immunol* 2003; 171:3319-24.

*Nefritis lúpica*

Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para prevenir y/o tratar nefritis lúpica inhibiendo la actividad del complemento. La nefritis lúpica es una inflamación renal provocada por una enfermedad autoinmunitaria denominada lupus eritematoso sistémico (SLE). Los síntomas de la nefritis lúpica incluyen tensión arterial alta; orina espumosa; hinchamiento de las piernas, los pies, las manos o la cara; dolor articular; dolor muscular; fiebre; y exantema. La nefritis lúpica puede tratarse mediante inhibidores que controlan la actividad del complemento, incluyendo compuestos y composiciones de la presente divulgación. Los métodos y las composiciones para prevenir y/o tratar la nefritis lúpica mediante la inhibición del complemento pueden incluir cualquiera de los enseñados en la publicación estadounidense n.º US2013/0345257 o la patente estadounidense n.º

8.377.437.

*Glomerulonefritis membranosa (MGN)*

5 Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para prevenir y/o tratar el trastorno de glomerulonefritis membranosa (MGN) inhibiendo la activación de determinados componentes del complemento. La MGN es un trastorno del riñón que puede conducir a inflamación y cambios estructurales. La MGN está provocada por anticuerpos que se unen a un antígeno soluble en capilares del riñón (glomérulo). La MGN puede afectar a las funciones renales, tales como filtrado de líquidos, y puede conducir a insuficiencia renal. Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse según métodos de prevención y/o tratamiento de MGN mediante la inhibición del complemento enseñados en la publicación estadounidense n.º US2010/0015139 o en la publicación internacional n.º WO2000/021559.

*Complicaciones de hemodiálisis*

15 Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para prevenir y/o tratar complicaciones asociadas con hemodiálisis inhibiendo la activación del complemento. La hemodiálisis es una intervención médica usada para mantener la función renal en sujetos con insuficiencia renal. En la hemodiálisis, la retirada de productos residuales tales como creatinina, urea y agua libre a partir de sangre se realiza de manera externa. Una complicación habitual del tratamiento por hemodiálisis es la inflamación crónica provocada por el contacto entre la sangre y la membrana de diálisis. Otra complicación habitual es la trombosis referida a una formación de coágulos de sangre que obstruyen la circulación sanguínea. Los estudios han sugerido que estas complicaciones están relacionadas con la activación del complemento. La hemodiálisis puede combinarse con terapia con inhibidores del complemento para proporcionar medios para controlar respuestas y patologías inflamatorias y/o prevenir o tratar la trombosis en sujetos que se someten a hemodiálisis debido a insuficiencia renal. Los métodos de uso de compuestos y composiciones divulgados en el presente documento para el tratamiento de complicaciones de hemodiálisis pueden llevarse a cabo según cualquiera de los métodos enseñados por DeAngelis *et al.* en *Immunobiology*, 2012, 217(11): 1097-1105 o por Kourtzelis *et al.* *Blood*, 2010, 116(4):631-639.

*Enfermedades oculares*

30 Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para prevenir y/o tratar determinadas enfermedades, trastornos y/o estados relacionados con los ojos. En un ojo sano, el sistema del complemento se activa a un nivel bajo y se regula continuamente mediante proteínas intraoculares solubles y unidas a la membrana que protegen frente a patógenos. Por tanto, la activación del complemento desempeña un papel importante en varias complicaciones relacionadas con el ojo y puede usarse el control de la activación del complemento para tratar tales enfermedades. Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse como inhibidores del complemento en el tratamiento de enfermedad ocular según cualquiera de los métodos enseñados por Jha *et al.* en *Mol Immunol.* 2007; 44(16): 3901-3908 o en la patente estadounidense n.º 8.753.625.

*Degeneración macular relacionada con la edad (AMD)*

45 Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para prevenir y/o tratar la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) inhibiendo la activación del complemento ocular. La AMD es una enfermedad ocular crónica que provoca visión central borrosa, puntos ciegos en la visión central y/o pérdida final de visión central. La visión central afecta a la capacidad para leer, conducir un vehículo y/o reconocer caras. La AMD se divide generalmente en dos tipos, no exudativa (seca) y exudativa (húmeda). La AMD seca se refiere al deterioro de la mácula que es el tejido en el centro de la retina. La AMD húmeda se refiere al fallo de los vasos sanguíneos bajo la retina conduciendo a la fuga de sangre y líquido. Varios estudios con humanos y animales han identificado proteínas del complemento que están relacionadas con la AMD y estrategias terapéuticas novedosas incluyeron controlar las rutas de activación del complemento, tal como se comenta por Jha *et al.* en *Mol Immunol.* 2007; 44(16): 3901-8. Los métodos que implican el uso de compuestos y composiciones divulgados en el presente documento para la prevención y/o el tratamiento de AMD pueden incluir cualquiera de los enseñados en las publicaciones estadounidenses n.ºs US2011/0269807 o US2008/0269318.

*Enfermedad de la córnea*

60 Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para prevenir y/o tratar enfermedades de la córnea inhibiendo la activación del complemento ocular. El sistema del complemento desempeña un papel importante en la protección de la córnea frente a partículas patógenas y/o antígenos inflamatorios. La córnea es la parte delantera más externa del ojo que cubre y protege el iris, la pupila y la cámara anterior, y por tanto está expuesta a factores externos. Las enfermedades de la córnea incluyen, pero no se limitan a, queratocono, queratitis, herpes ocular y/u otras enfermedades. Las complicaciones de la córnea pueden provocar dolor, visión borrosa, lagrimeo, enrojecimiento, sensibilidad a la luz y/o cicatrización de la córnea. El sistema del complemento es crítico para la protección de la córnea, pero la activación del complemento puede provocar daño al

tejido de la córnea tras aclararse una infección ya que determinados compuestos del complemento se expresan en gran medida. Los métodos para modular la actividad del complemento en el tratamiento de enfermedad de la córnea pueden incluir cualquiera de los enseñados por Jha *et al.* en *Mol Immunol.* 2007; 44(16): 3901-8.

#### 5 *Uveítis autoinmunitaria*

Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para prevenir y/o tratar la uveítis, que es una inflamación de la capa uveal del ojo. La úvea es la zona pigmentada del ojo que comprende la coroides, el iris y el cuerpo ciliar del ojo. La uveítis provoca enrojecimiento, visión borrosa, dolor, sinequia y finalmente puede provocar ceguera. Los estudios han indicado que están presentes productos de activación del complemento en los ojos de pacientes con uveítis autoinmunitaria y el complemento desempeña un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. En algunos casos, los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar y/o prevenir la uveítis según cualquiera de los métodos identificados en Jha *et al.* en *Mol Immunol.* 2007. 44(16): 3901-8.

#### 15 *Retinopatía diabética*

Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para prevenir y/o tratar la retinopatía diabética que es una enfermedad provocada por cambios en los vasos sanguíneos de la retina en pacientes diabéticos. La retinopatía puede provocar hinchamiento de vasos sanguíneos y fuga de líquidos y/o crecimiento de vasos sanguíneos anómalos. La retinopatía diabética afecta a la visión y finalmente puede conducir a ceguera. Los estudios han sugerido que la activación del complemento tiene un papel importante en el desarrollo de retinopatía diabética. En algunos casos, los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse según los métodos de tratamiento de retinopatía diabética descritos en Jha *et al.* *Mol Immunol.* 2007; 44(16): 3901-8.

#### 25 *Preeclampsia y síndrome de HELLP*

Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse para prevenir y/o tratar la preeclampsia y/o el síndrome de HELLP (abreviatura que representa las características del síndrome de 1) hemólisis, 2) enzimas hepáticas elevadas y 3) bajo recuento de plaquetas) mediante terapia con inhibidores del complemento. La preeclampsia es un trastorno del embarazo con síntomas que incluyen tensión arterial elevada, hinchamiento, falta de aliento, disfunción renal, función hepática afectada y/o bajo recuento de plaquetas en sangre. La preeclampsia se diagnostica normalmente mediante un nivel de proteínas en orina alto y tensión arterial alta. El síndrome de HELLP es una combinación de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y estados de plaquetas bajas. La hemólisis es una enfermedad que implica la ruptura de glóbulos rojos conduciendo a la liberación de hemoglobina a partir de glóbulos rojos. Las enzimas hepáticas elevadas pueden indicar un estado hepático inducido por el embarazo. Los niveles de plaquetas bajos conducen a una reducción de la capacidad de coagulación, provocando riesgo de hemorragia excesiva. El HELLP está asociado con preeclampsia y trastorno hepático. El síndrome de HELLP se produce normalmente durante las últimas fases del embarazo o tras el parto. Normalmente se diagnostica mediante análisis de sangre que indican la presencia de los tres estados que implica. Normalmente, el HELLP se trata induciendo el parto.

Los estudios sugieren que se produce la activación del complemento durante el síndrome de HELLP y la preeclampsia y que determinados componentes del complemento están presentes a niveles aumentados durante HELLP y preeclampsia. Pueden usarse inhibidores del complemento como agentes terapéuticos para prevenir y/o tratar estos estados. Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento pueden usarse según métodos de prevención y/o tratamiento de HELLP y preeclampsia enseñados por Heager *et al.* en *Obstetrics & Gynecology*, 1992, 79(1):19-26 o en la publicación internacional n.º WO201/078622.

#### 50 *Dosificación y administración*

Para su uso como tratamiento de sujetos humanos, pueden formularse polipéptidos como composiciones farmacéuticas. Dependiendo del sujeto que va a tratarse, el modo de administración y el tipo de tratamiento deseado (por ejemplo, prevención, profilaxis o terapia), los polipéptidos se formulan de maneras compatibles con estos parámetros. Se encuentra un resumen de tales técnicas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, (2005); y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boilan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York.

Las composiciones de la presente divulgación se proporcionan preferiblemente en una cantidad terapéuticamente eficaz, que puede ser, por ejemplo, una cantidad diaria de desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 300 mg, desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 750 mg, desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 1000 mg o al menos 1000 mg. En algunos casos, una composición farmacéutica comprende una cápsula, por ejemplo en forma de dosificación unitaria.

*Formas de dosificación unitarias*

5 Los polipéptidos divulgados en el presente documento pueden estar presentes en cantidades que representan en total el 0,1-95% en peso del peso total de la composición. La composición puede proporcionarse en una forma de dosificación que es adecuada para administración oral. Por tanto, la composición farmacéutica puede estar en forma, por ejemplo, de cápsulas duras (por ejemplo, cápsulas de gelatina duras o cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa duras), cápsulas de gelatina blandas, comprimidos, comprimidos oblongos, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos masticables, cápsulas de gelatina duras con recubrimiento entérico, cápsulas de gelatina blandas con recubrimiento entérico, minicápsulas, pastillas, películas, tiras, cápsulas de gelatina, grageas, disoluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes o pulverizaciones.

15 Puede administrarse a los sujetos una cantidad terapéutica de un polipéptido, tal como 0,01 mg/kg, 1,0 mg/kg o 15 mg/kg. Para la administración a sujetos humanos, la dosificación de polipéptidos de la presente divulgación es normalmente de 0,01 a 15 mg/kg, más preferiblemente de 3 a 5 mg/kg. Sin embargo, los niveles de dosificación pueden depender altamente de la naturaleza del estado; eficacia del fármaco; el estado del paciente; el criterio del médico; y la frecuencia y el modo de administración.

20 En otros casos, los polipéptidos se administran a una frecuencia de, por ejemplo, cada 4 h, cada 6 h, cada 12 h, cada 18 h, cada 24 h, cada 36 h, cada 72 h, cada 84 h, cada 96 h, cada 5 días, cada 7 días, cada 10 días, cada 14 días, cada 3 semanas o más. Las composiciones pueden administrarse una vez al día o el polipéptido puede administrarse como dos, tres o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo de todo el día o administración mediante una fórmula de liberación controlada. En ese caso, el polipéptido contenido en cada subdosis debe ser correspondientemente menor con el fin de lograr la dosificación diaria total. La unidad de dosificación también puede combinarse para su administración a lo largo de varios días, por ejemplo, usando una formulación de liberación sostenida convencional, que proporciona la liberación sostenida del polipéptido a lo largo de un periodo de varios días.

30 Las formulaciones de liberación sostenida se conocen bien en la técnica y son particularmente útiles para la administración de agentes a un sitio particular, tal como puede usarse con las composiciones de polipéptidos divulgadas en el presente documento. El efecto de una única dosis puede ser de larga duración, de tal manera que se administran dosis posteriores a intervalos de no más de 3, 4 ó 5 días, o a intervalos de no más de 1, 2, 3 ó 4 semanas.

35 El polipéptido puede administrarse mediante infusión intravenosa a lo largo de un periodo de tiempo, tal como a lo largo de un periodo de 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos o 25 minutos. La administración puede repetirse, por ejemplo, de manera regular, tal como de manera bisemanal (es decir, cada dos semanas) durante un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses o más tiempo. Tras un régimen de tratamiento inicial, los tratamientos pueden administrarse de manera menos frecuente. Por ejemplo, tras la administración bisemanal durante tres meses, puede repetirse la administración una vez al mes, durante seis meses o un año o más tiempo. La administración del polipéptido o la composición puede reducir, disminuir, aumentar o alterar la unión o cualquier proceso fisiológicamente perjudicial, por ejemplo, en una célula, un tejido, sangre, orina u otro compartimento de un paciente, en al menos el 10%, al menos el 15%, al menos el 20%, al menos el 25%, al menos el 30%, al menos el 40%, al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80% o al menos el 90% o más.

45 Antes de la administración de una dosis completa del polipéptido y/o la composición de polipéptido, puede administrarse a los pacientes una dosis más pequeña, tal como el 5% de una dosis completa, y monitorizarse para detectar efectos adversos, tales como una reacción alérgica o reacción frente a la infusión, o para detectar elevación de niveles de lípidos o tensión arterial. En otro ejemplo, puede monitorizarse al paciente para detectar efectos inmunostimulantes no deseados, tales como aumento de niveles de citocinas (por ejemplo, TNF-alfa, Il-1, Il-6 o Il-10).

50 La predisposición genética desempeña un papel en el desarrollo de algunas enfermedades o trastornos. Por tanto, puede identificarse a un paciente que necesita un polipéptido y/o composición de polipéptido tomando una historia familiar o, por ejemplo, examinando para detectar una o más variantes o marcadores genéticos. Un profesional sanitario, tal como un médico, enfermera o miembro de la familia, puede tomar una historia familiar antes de recetar o administrar una composición terapéutica.

*Kits*

60 Cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento puede estar comprendida en un kit. En un ejemplo no limitativo, pueden incluirse polipéptidos en un kit para tratar una enfermedad. El kit puede incluir un vial de polvo de polipéptido seco y estéril, disolución estéril para disolver el polvo seco y una jeringa para equipo de infusión para administrar el polipéptido.

65 Cuando se proporcionan polipéptidos como polvo seco, se contempla que se proporcionen entre 10 microgramos y

1000 miligramos de polipéptido, o al menos o como máximo esas cantidades, en kits divulgados en el presente documento.

5 Los medios de recipiente incluirán generalmente al menos un vial, un tubo de ensayo, un frasco, una botella, una jeringa y/u otros medios de recipiente, en los que se colocan las formulaciones de polipéptido, preferiblemente, asignados de manera adecuada. Los kits también pueden comprender unos segundos medios de recipiente para contener un tampón farmacéuticamente aceptable estéril y/u otro diluyente.

10 Un kit puede incluir instrucciones para emplear los componentes del kit así como el uso de cualquier otro reactivo no incluido en el kit. Las instrucciones pueden incluir variaciones que pueden implementarse.

## Ejemplos

### Ejemplo 1. Preparación de C5 biotinilado

15 Se usó una razón molar final eficaz de 1:4 de C5 con respecto a biotina para la biotinilación a gran escala. Se preparó una disolución 10 mM de EZLink Sulfo-NHS-LC biotina (Thermo Scientific, Billerica, MA) según las instrucciones del fabricante. A 1 mg de 1 mg/ml de C5 (Complement Tech, Tyler TX), se le añadieron 2,1 µl de la disolución de biotina 10 mM y se incubó en hielo durante 2 horas. Se extinguió la reacción durante 30 minutos a 4°C tras la adición de 100 µl de Tris HCl 1 M pH 7,5. Se sometió la reacción a diálisis durante la noche frente a PBST frío (solución salina tamponada con fosfato (PBS) + Tween 80 al 0,1%). Se tomaron alícuotas del C5 biotinilado y se almacenaron a -80°C. Se caracterizó el C5 biotinilado mediante SDS-PAGE en condiciones reductoras y no reductoras y se caracterizó para determinar la actividad mediante un ensayo de hemólisis de glóbulos rojos. También se comprobó el C5 biotinilado para determinar la recuperación sobre perlas de estreptavidina (Invitrogen, Grand Island, NY). Se realizó la captura usando condiciones recomendadas por el fabricante. Para capturar 4 µg de C5 biotinilado a partir de una disolución 100 nM, se usaron 40 µl de suspensión de perlas y se incubaron a 4°C durante 1 hora. Se calculó la concentración de C5 biotinilado capturado haciendo pasar una cantidad conocida de C5 sobre un gel de NuPage con Bis-Tris al 4-12% (Invitrogen, Grand Island, NY).

### 30 Ejemplo 2. Ensayo de hemólisis en humanos para QC de C5 biotinilado

Se realizó un ensayo de hemólisis con sueros agotados para C5, y C5 biotinilado y C5 no biotinilado para comparar las actividades de lisis de C5 antes y después de la biotinilación. Se centrifugaron eritrocitos de oveja sensibilizados con anticuerpos (Complement Technology, Tyler TX) en disolución a  $5 \times 10^6$  células/ml a 2.090 x gravedad durante 35 3 minutos y se resuspendieron en tampón GVB++ (Complement Technology, Tyler TX). Se descongelaron rápidamente sueros humanos agotados para C5 (Complement Technology, Tyler TX) a 37°C y se colocaron en hielo hasta que se diluyeron en GVB++. Se descongelaron rápidamente proteína C5 no biotinilada (Complement Technology, Tyler TX) y proteína C5 biotinilada (biotinilación interna) a 37°C y se colocaron en una suspensión en hielo húmedo hasta que se diluyeron en GVB++. Se combinaron 100 µl de células (a una concentración final de  $2,5 \times 10^7$  células/ml) con sueros humanos agotados para C5 y 50 µl de C5 biotinilado o C5 no biotinilado (con concentraciones finales cualquiera de 10 µg/ml, 3 µg/ml o 1 µg/ml) en una placa de microtitulación de 96 pocillos transparente tratada con cultivo tisular (USA Scientific, Ocala, FL). Se incubó la placa durante 1 hora a 37°C. Tras la incubación, después se centrifugaron las placas a 2.090 x gravedad durante 2 minutos antes de transferir 100 µl de sobrenadante a una nueva placa de microtitulación. Se leyó la absorbancia a 412 nm y se comparó la actividad de lisis en porcentaje de C5 no biotinilado y C5 biotinilado.

### Ejemplo 3. Selección de polipéptidos que se unen a C5

50 Se identificaron inhibidores de C5 a través de varias rondas de visualización y selección de ARNm. Se realizó la visualización de ARNm generalmente tal como se describe (Roberts, R.W. y Szostak, J.W. (1997). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 12297-12302; documento WO2009067191) con modificaciones tal como se describe en el presente documento. Se generaron combinaciones de ARN mediante transcripción *in vitro* a partir de ADN sintetizado con codones de cisteína y metionina N-terminal fijos, seguido por tres posiciones de una mezcla de fosforamida de dieciséis codones, seguido por ocho posiciones de una segunda mezcla de codones que también contenía el codón de cisteína. La biblioteca de ARNm resultante tiene una metionina de iniciación fija seguida por un residuo de cisteína, seguido por tres posiciones que carecen de cisteína, seguido por ocho posiciones en las que se produce cisteína con una frecuencia del 12,5%. Para llevar a cabo la selección, la primera ronda de enriquecimiento comprendía una primera etapa en la que combinaciones de ARN que contenían un oligonucleótido reticulado por UV 3'-terminal que contenía puromicina se tradujeron *in vitro* con los componentes de traducción purificados indicados en la tabla 2. Se llevó a cabo la traducción en dos condiciones independientes para generar dos bibliotecas únicas basándose en la variación de aminoácidos. La primera condición usó únicamente los 20 aminoácidos naturales mientras que la segunda condición usó aminoácidos naturales (0,1 mM de histidina, treonina, prolina, lisina, asparagina, tirosina, ácido glutámico y cisteína), aminoácidos no naturales (2 mM de terc-butyl-glicina (Tbg), 0,8 mM de 7-azatriptófano (abreviado mediante "azaTrp" en este ejemplo) y 1 mM de norvalina (Nvl), azaleucina y fenilglicina (Phg)) y N-metil-aminoácidos (450 µM de mezcla de serina [(N-Me)S], alanina [(N-Me)A], glicina [(N-Me)G] y

4-fluoro-N-metilfenilalanina [(N-Me-4-F)Phe] N-metiladas). Se incluyeron residuos de cisteína marcados con  $^{35}\text{S}$  en ambas condiciones para permitir la monitorización de enriquecimiento en polipéptido por ronda.

Tabla 2. Componentes de traducción *in vitro*

5

Componente	Conc.
Fosfato de creatina	20 mM
McTHF, pH 7,6	15 $\mu\text{g/ml}$
HEPES-KOH, pH 7,6	51 mM
KCl	101 mM
Espermidina	2 mM
DTT	1 mM
Creatina cinasa	4 mM
Miocinasa	3 mM
Nucleótido difosfato cinasa	1 mM
Pirofosfato	1 mM
ATP+GTP'	2 mM cada uno
EF-Tu	50 $\mu\text{M}$
Ribosomas	1 $\mu\text{M}$
MTF	0,56 $\mu\text{M}$
IF1	0,96 $\mu\text{M}$
IF2	0,40 $\mu\text{M}$
IF3	0,44 $\mu\text{M}$
EF-G	0,64 $\mu\text{M}$
EF-Ts	1,58 $\mu\text{M}$
RF1	0,24 $\mu\text{M}$
RF3	0,17 $\mu\text{M}$
RRF	0,46 $\mu\text{M}$
Mg	17,46 mM

Se cargaron enzimáticamente los ARNt con sus aminoácidos respectivos usando ARNt sintetetasas. Los cuatro N-metil-ARNt se cargaron previamente, mientras que los demás ARNt se cargaron enzimáticamente durante la reacción de traducción *in vitro*. Las ARNt sintetetasas se añadieron basándose en el volumen independientemente de sus concentraciones. Se añadieron 0,1  $\mu\text{l}$  de cada ARNt sintetetasa (excepto para metionina ARNt sintetetasa, que se añadió a 0,4  $\mu\text{l}$  por 25  $\mu\text{l}$  de reacción de traducción) para la carga *in situ* durante la traducción para una reacción de traducción de 25  $\mu\text{l}$ . Se añadió ARNm reticulado a una concentración final de 0,75  $\mu\text{M}$ . Se mantuvo la reacción de traducción a 37°C durante 1 hora. Tras la traducción, se llevó a cabo la fusión de los polipéptidos traducidos a sus ARNm respectivos añadiendo una alta cantidad de sal a la mezcla de traducción e incubando a 37°C durante 1,5 horas. Se preparó una biblioteca para la selección de polipéptidos naturales a partir de ocho bibliotecas individuales con un codón de cisteína fijo en las posiciones 5-11. Las posiciones aleatorias en estas bibliotecas, con los 20 aminoácidos posibles, se realizaron de manera combinatoria con unidades de codones de repetición de NNS (N es A, G, C o T; S es G o C) (Devlin, J.J., *et al.*, (1990). *Science* 249, 404-406). La traducción de estas bibliotecas para dar polipéptidos naturales se realizó usando un kit de traducción *in vitro* de reticulocitos de conejo en lugar del sistema reconstituido descrito anteriormente.

Se realizó la recuperación de los polipéptidos visualizados en ARNm usando afinidad tanto para oligo-dT como para Ni-NTA, para aislar moléculas de fusión que contenían tanto ARNm de poliA como polipéptidos marcados con His. Después se ciclaron polipéptidos unidos a perlas de oligo-dT con dibromoxileno tal como se describe por otros (J. Am. Chem. Soc. 127:1 1727 (2005)).

Después se realizó la selección directa de los polipéptidos mediante afinidad por diana. Se dejó que polipéptidos visualizados en ARNm se unieran durante 1 hora a 4°C a C5 biotinilado en una disolución 100 nM de C5 biotinilado en PBST. Se sometió el ARN correspondiente a los polipéptidos seleccionados por afinidad a transcripción inversa y se amplificó por PCR para crear una combinación de ADN de cadena doble. Se sometió la combinación de ADN a transcripción *in vitro* para generar ARNm, y se reticuló el ARNm producido como anteriormente en su extremo 3'-terminal con un oligonucleótido que contenía puromicina. Se sometieron las fusiones de ARNm-puromicina a traducción *in vitro* para generar la segunda ronda de la biblioteca, que ahora está enriquecida en polipéptidos que se unen al componente C5 del complemento. Se repitió el ciclo de selección para seis rondas. Tras la sexta ronda, se clonó la combinación de ADN que representaba los polipéptidos seleccionados y se secuenció, y se determinaron las secuencias de aminoácidos de inhibidores de C5 candidatos basándose en las secuencias de ADN. Las secuencias de polipéptidos identificadas se indican en la tabla 3.

Tal como se usa en la totalidad de las siguientes tablas así como en la lista de secuencias, las abreviaturas tienen los siguientes significados: "Ac" y "NH<sub>2</sub>" indican extremos terminales de acetilo y amidado, respectivamente; "Nvl"

representa norvalina; "Phg" representa fenilglicina; "Sar" representa sarcosina; "Tbg" representa terc-butilglicina; "Trt" representa tritilo o trifenilmetilo; "Chg" representa ciclohexilglicina; "(N-Me)X" representa la forma N-metilada del aminoácido indicado mediante la abreviatura de una letra o de tres letras para ese aminoácido en el lugar de la variable "X" escrito como N-metil-X [por ejemplo (N-Me)A y (N-Me)Ala representan ambos la forma N-metilada de alanina o N-metil-alanina]; se incorpora 7-aza-triptófano cuando se indica "azaTrp"; "(4-F)Phe" representa 4-fluorofenilalanina; "Tyr(OMe)" representa O-metil-tirosina, "Aib" representa ácido amino-isobutírico; "(homo)F" u "(homo)Phe" representa homofenilalanina; "(2-OMe)Phg" se refiere a 2-O-metilfenilglicina; "propargilGly" se refiere a propargil-glicina; "(5-F)W" o "(5-F)Trp" se refiere a 5-fluorotriptófano; "D-X" se refiere al estereoisómero D del aminoácido dado "X" en el que el aminoácido puede abreviarse usando el código de una sola o de tres letras [por ejemplo (DChg) representa D-ciclohexilglicina y (D-W) representa D-triptófano]; "(5-MeO)W" o "(5-MeO)Trp" se refiere a 5-metil-O-triptófano; "homoC" se refiere a homocisteína; "(1-Me-W)" o "(1-Me)W" o "(1-Me-Trp)" o "(1-Me)Trp" se refiere a 1-metiltriptófano; "Nle" se refiere a norleucina; se incorpora ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico cuando se indica "Tiq"; "Asp(T)" se refiere a ácido (S)-2-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)propanoico; "(3-Cl-Phe)" se refiere a 3-clorofenilalanina; "[N-Me-4-F)Phe]" o "(N-Me-4-F)Phe" se refiere a N-metil-4-fluorofenilalanina; "Boc" es un grupo protector terc-butiloxycarbonilo; "[xXilil(y,z)]" se refiere al resto de puente xililo entre dos cisteínas en el que x puede ser m, p u o para indicar el uso de meta, para u orto-dibromoxilenos (respectivamente) para generar restos de puente, y los identificadores numéricos, y y z, sitúan la posición del aminoácido dentro del polipéptido de las cisteínas que participan en la ciclación; "[ciclo(y,z)]" se refiere a la formación de un enlace entre dos residuos en el que los identificadores numéricos, y y z, sitúan la posición de los residuos que participan en el enlace; "[mXilil-biciclo]" indica que el polipéptido comprende dos bucles cíclicos y que el resto de puente se genera mediante reacción con un meta-dibromoxileno. Todos los demás símbolos se refieren al código de aminoácidos de una letra convencional. Adicionalmente, se indican polipéptidos que comprenden etiquetas de secuencia de PEG2000 o BODIPY-TMR-X.

Tabla 3. Secuencias de polipéptidos

Número de compuesto	Secuencia	SEQ ID NO
R3000	Ac-Nvl-C-Y-K-N-Y-H-azaTrp-E-Y-P-Tbg-Y-NH2	1
R3001	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-(N-Me)G-Nvl-(N-Me)S-NH2	2
R3002	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	3
R3003	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-P-NH2	4
R3004	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-azaTrp-E-Y-P-Phg-Tbg-NH2	5
R3005	Ac-Nvl-C-Y-azaTrp-(N-Me)G-Tbg-Nvl-azaTrp-E-Y-P-Phg-P-NH2	6
R3006	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-(N-Me)G-Nvl-(N-Me)S-NH2	7
R3007	[mXilil(2,7)]Ac-Nvl-C-K-E-Phg-Y-C-(N-Me)S-Tbg-K-azaTrp-E-Y-NH2	8
R3008	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH2	9
R3020	[mXilil(2,7)]M-C-S-E-R-Y-C-E-V-R-W-E-Y-NH2	10
R3021	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH2	11

#### Ejemplo 4. Síntesis de polipéptidos

Se sintetizan polipéptidos usando métodos convencionales de Fmoc/tBu en fase sólida. La síntesis se realiza normalmente en un sintetizador de péptidos por microondas automatizado Liberty (CEM, Matthews NC) usando protocolos convencionales con resina de amida Rink, aunque también pueden usarse otros sintetizadores automatizados sin capacidades para microondas. Todos los aminoácidos se obtienen a partir de fuentes comerciales a menos que se indique lo contrario. El reactivo de acoplamiento usado es hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1il)-1,1,3,3,-tetrametilaminio (HCTU) y la base es diisopropiletilamina (DIEA). Se escinden polipéptidos a partir de la resina con el 95% de TFA, el 2,5% de TIS y el 2,5% de agua durante 3 horas y se aíslan mediante precipitación con éter. Los polipéptidos en bruto se purifican en una HPLC preparativa de fase inversa usando una columna C18, con un gradiente de TFA al 0,1% en acetonitrilo/agua de desde el 20%-50% a lo largo de 30 min. Se recogen fracciones que contienen el polipéptido puro y se liofilizan, y todos los polipéptidos se analizan mediante CL-EM.

#### Ejemplo 5. Formación de polipéptidos ciclados con disulfuro

Para producir polipéptidos ciclados con disulfuro, se disuelve el polipéptido lineal en una mezcla de agua y DMSO, y se agita vigorosamente la disolución resultante bajo una atmósfera de aire durante 12 h.

#### Ejemplo 6. Ciclación de polipéptido con dibromoxileno

Se carga un matraz de 100 ml con acetonitrilo (12 ml) y agua (24 ml), y se desgasifica con argón durante aproximadamente 5 min. Se añaden polipéptido lineal (0,01 mmol) y bicarbonato de amonio 200 mM (6 ml) seguido por 0,012 mmol o 1,3-bis(bromometil)benceno, 1,2-bis(bromometil)benceno, 1,4-bis(bromometil)benceno, 2,6-

bis(bromometil)piridina o (E)-1,4-dibromobut-2-eno. Se agita la mezcla de reacción bajo argón a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas y se monitoriza mediante CL-EM. Tras completarse la reacción, se congela la disolución de reacción y se liofiliza. La purificación mediante HPLC del producto liofilizado en bruto seguida por liofilización de fracciones que contienen polipéptido puro produjo el producto ciclado final como un polvo blanco.

#### Ejemplo 7. Ciclación de polipéptidos con lactama

Se realizó la ciclación de polipéptidos usando un resto de lactama en fase sólida. En primer lugar se sintetizó un polipéptido sobre una resina de Wang de soporte sólido mediante química de Fmoc convencional. Se incorporaron Fmoc-ASP(alil)-OH y Fmoc-LYS(aloc)-OH en el polipéptido en las posiciones indicadas como los dos monómeros precursores para la formación del puente de lactama. Tras la elongación completa, se lavó la resina con diclorometano anhidro (3x) y se purgó con gas nitrógeno anhidro durante 10 min. Para eliminar los grupos protectores alilo y aloc, se trató la resina con un exceso molar de 5 veces de fenilsilano y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se disolvió una cantidad catalítica de tetrakis-Pd(0) en diclorometano anhidro y se añadió a la suspensión de resina. Tras una hora se lavó la resina secuencialmente con diclorometano (3x), dimetilformamida (3x), dietilditiocarbamato de sodio trihidratado (3x), dimetilformamida (3x) y diclorometano (3x). Se logró la ciclación con lactama en dimetilformamida (DMF) tratando la resina que contenía polipéptido desprotegido con PyAOP (hexafluorofosfato de (3-hidroxi-3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinato-O)tri-1-pirrolidinil-fósforo) y diisopropiletamina, y se dejó reaccionar durante la noche. Se aclaró la resina con DMF y se trató con PyAOP y diisopropiletamina nuevas durante 60 minutos adicionales a 45°C. Se aclaró la resina y se lavó con dimetilformamida cinco veces. Se escindió el polipéptido y se purificó tal como se describió en el ejemplo 4.

#### Ejemplo 8. Ciclación de polipéptidos con triazol

Se realizó la ciclación de polipéptidos que contenían un resto azida y uno alquino en la fase sólida. Se trató la resina que contenía polipéptido (0,05 mmol) con diclorometano y se dejó hinchar durante 10 min. Después se sometió el disolvente a intercambio con DMF (3-5 ml), y tras 10 min se añadió una disolución de ligando Cu-TBTA (125 µl de una disolución 20 mM). Se purgó la suspensión con gas argón y después se añadió ácido ascórbico (5 µmol). Se agitó la disolución durante 2 h y se retiraron los reactivos en exceso, se lavó la resina con una disolución de EDTA en DMF para eliminar el cobre en exceso. Se escindió el polipéptido y se purificó tal como se describió en el ejemplo 4.

#### Ejemplo 9. Polipéptidos de la presente divulgación

Se sintetizaron polipéptidos de la presente divulgación. Éstos incluyen los compuestos indicados en la tabla 4.

Tabla 4. Compuestos divulgados en el presente documento

Número de compuesto	Secuencia	SEQ ID NO.
R3000	Ac-Nvl-C-Y-K-N-Y-H-azaTrp-E-Y-P-Tbg-Y-NH2	1
R3001	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-(N-Me)G-Nvl-(N-Me)S-NH2	2
R3002	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	3
R3003	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-P-NH2	4
R3004	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-azaTrp-E-Y-P-Phg-Tbg-NH2	5
R3005	Ac-Nvl-C-Y-azaTrp-(N-Me)G-Tbg-Nvl-azaTrp-E-Y-P-Phg-P-NH2	6
R3006	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-(N-Me)G-Nvl-(N-Mc)S-NH2	7
R3007	[mXilil(2,7)]Ac-Nvl-C-K-E-Phg-Y-C-(N-Me)S-Tbg-K-azaTrp-E-Y-NH2	8
R3008	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH2	9
R3020	[mXilil(2,7)]M-C-S-E-R-Y-C-E-V-R-W-E-Y-NH2	10
R3021	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH2	11
R3079	Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	12
R3055	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	13
R3120	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-(N-Me)N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	14
R3057	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	15
R3056	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	16
R3054	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	17
R3029	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-NH2	18
R3048	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH2	19
R3072	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-K-NH2	20
R3024	Ac-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	21
R3114	Ac-Nvl-Nvl-(N-Me)Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	22
R3050	[pXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	23

## ES 2 750 556 T3

R3025	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	24
R3061	Ac-Nvl-S-Y-E-A-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	25
R3041	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	26
R3077	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-K-(PEG2000) NH2	27
R3030	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-NH2	28
R3062	Ac-Nvl-S-Y-E-N-A-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	29
R3066	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-A-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	30
R3011	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-NH2	31
R3070	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-A-Chg-Nvl-NH2	32
R3071	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-A-Nvl-NH2	33
R3033	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-A-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	34
R3038	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	35
R3012	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	36
R3060	Ac-Nvl-S-Y-A-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	37
R3039	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-A-NH2	38
R3037	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)A-H-C-Nvl-NH2	39
R3076	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-K-(BODIPY- TMR-X) NH2	40
R3074	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Tyr(OMe)-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	41
R3013	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-NH2	42
R3065	[pXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-P-H-C-Nvl-NH2	43
R3073	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Phe(4-F)-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	44
R3116	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-(N-Me)W-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	45
R3091	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	46
R3078	PEG2000-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	47
R3100	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-F-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	48
R3121	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(N-Me)Phg-Nvl-NH2	49
R3043	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-NH2	50
R3102	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-P-H-C-Nvl-NH2	51
R3026	Ac-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	52
R3031	[mXilil(2,10)]Ac-A-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	53
R3019	[mXilil(2,14)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-C-NH2	54
R3014	[mXilil(1,9)]Ac-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH2	55
R3104	[pXilil(2,10)]Ac-Nvl-homoC-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	56
R3059	Ac-Nvl-S-A-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	57
R3115	Ac-Nvl-Nvl-Y-(N-Me)E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	58
R3110	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(1-Me)W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	59
R3126	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-azaTrp-E-C-P-Phg-Tbg-NH2	60
R3049	[oXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	61
R3069	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-A-P-Chg-Nvl-NH2	62
R3015	[mXilil(1,9)]Ac-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-NH2	63
R3068	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-A-Y-P-Chg-Nvl-NH2	64
R3105	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-homoC-Nvl-NH2	65
R3106	[pXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-homoC-Nvl-NH2	66
R3111	[mXilil(4,10)]Ac-Nvl-T-Phg-C-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	67
R3112	[mXilil(2,10)]Ac-Nle-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	68
R3113	[mXilil(3,11)]Ac-Y-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	69
R3134	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-(3-Cl-Phe)-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	70
R3018	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-C-P-Phg-Nvl-NH2	71
R3027	Ac-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	72
R3028	Ac-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	73
R3032	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-A-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	74
R3058	[pXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Chg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	75
R3067	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-A-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	76
R3117	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-(N-Me)Y-P-Chg-Nvl-NH2	77
R3022	Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH2	78
R3016	[mXilil(1,9)]Ac-C-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-NH2	79
R3089	[mXilil(2,10)]Ac-Chg-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	80
R3083	[mXilil(2,10)]Ac-V-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	81
R3087	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-(2-OMe)Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	82
R3103	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-homoC-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	83

ES 2 750 556 T3

R3135	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-(D-Ala)-C-Nvl-NH2	84
R3034	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-A-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	85
R3035	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-A-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	86
R3036	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-A-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	87
R3044	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-NH2	88
R3080	[mXilil(2,9)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-C-Nvl-NH2	89
R3085	[mXilil(2,10)]heptanoil-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	90
R3086	[mXilil(5,13)]Ac-Nvl-S-Y-E-C-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-C-Nvl-NH2	91
R3092	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-F-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	92
R3095	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-(homo)F-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	93
R3096	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-Aib-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	94
R3122	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Tiq-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	95
R3075	[mXilil(2,11)]Nvl-C-Y-(N-Me)S-Phg-(N-Me-4-F)Phe-(N-Me)S-H-(N-Me-4-F)Phe-G-C-NH2	96
R3107	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-homoC-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-homoC-Nvl-NH2	97
R3108	[pXilil(2,10)]Ac-Nvl-homoC-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-homoC-Nvl-NH2	98
R3127	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-azaTrp-E-C-P-Phg-Tbg-NH2	99
R3133	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-(D-Ala)-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	100
R3009	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Y-E-(N-Me)G-Tbg-Y-azaTrp-E-C-Nvl-P-Nvl-NH2	101
R3010	[mXilil(2,13)]Ac-Nvl-C-Y-E-(N-Me)G-Tbg-Y-azaTrp-E-Nvl-Nvl-P-C-NH2	102
R3017	[mXilil(2,8)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-C-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	103
R3023	Ac-Y-P-Y-C-Phg-azaTrp-Tbg-E-Nvl-N-Y-Nvl-E-NH2	104
R3040	[ciclo(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl	105
R3042	[ciclo(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	106
R3045	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-NH2	107
R3046	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-NH2	108
R3047	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-NH2	109
R3051	[mXilil(2,11)]Nvl-C-Y-(N-Me)S-Phg-(N-Me-4-F)Phe-(N-Me)S-H-(N-Me-4-F)Phe-(N-Me)G-C-NH2	110
R3052	[mXilil(2,9)]Nvl-C-Y-Tbg-Phg-N-(N-Me)G-L-C-Phg-(N-Me)A-NH2	111
R3053	[mXilil-biciclo]Nvl-C-C-N-Tbg-Phg-C-Tbg-(N-Me)S-C-Tbg-NH2	112
R3063	Ac-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-NH2	113
R3064	Ac-Y-azaTrp-E-Y-P-NH2	114
R3081	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-(N-Me)E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	115
R3082	[mXilil(1,9)]heptanoil-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	116
R3084	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-S-A-C-Nvl-NH2	117
R3088	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(5-F)W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	118
R3090	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-F-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	119
R3093	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-(D-Chg)-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	120
R3094	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(5-MeO)W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	121
R3097	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-D-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	122
R3098	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-Q-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	123
R3099	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-N-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	124
R3101	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-G-C-Nvl-NH2	125
R3109	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(1-Me-W)-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	126
R3118	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(D-Trp)-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	127
R3119	Ac-Y-E-N-Y-(D-Trp)-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	128
R3123	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-(D-Glu)-Y-P-Phg-Nvl-NH2	129
R3124	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-V-Y-W-E-F-NH2	130
R3125	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-W-E-F-NH2	131
R3128	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-C-E-Y-P-Phg-Tbg-NH2	132
R3129	[mXilil(2,8)]Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-C-E-Y-P-Phg-Tbg-NH2	133
R3130	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-(N-Me)Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	134
R3131	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-W-Asp(T)-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	135
R3132	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(D-Trp)-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	136
R3136	[mXilil(2,10)]heptanoil-Nvl-C-(D-Phg)-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	137
R3137	[mXilil(1,9)]heptanoil-C-(D-Phg)-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	138
R3138	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-F-NH2	139
R3139	[mXilil(1,6)]Ac-C-Tbg-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-F-NH2	140
R3140	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-Y-P-NH2	141
R3141	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-P-NH2	142
R3142	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-azaTrp-E-Y-P-NH2	143
R3143	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-Y-P-NH2	144

ES 2 750 556 T3

R3144	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	145
R3145	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	146
R3146	[mXilil(1,6)]Ac-C-Tbg-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH2	147
R3147	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-Propargil-Gly-NH2	148
R3148	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	149
R3149	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	150
R3150	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-A-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	151
R3151	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-A-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	152
R3152	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	153
R3153	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-A-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	154
R3154	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-A-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	155
R3155	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-A-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	156
R3156	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-A-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	157
R3157	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-A-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	158
R3158	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-A-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	159
R3159	[mXilil(1,6)](des-amino)C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	160
R3160	[mXilil(1,6)](des-amino)C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	161
R3161	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-K-NH2	162
R3162	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-K-NH2	163
R3163	[ciclo(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	164
R3164	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C12)-NH2	165
R3165	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C10)-NH2	166
R3166	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C8)-NH2	167
R3167	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-(alfa-metil)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	168
R3168	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-Asp(T)-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	169
R3169	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	170
R3170	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg--azaTrp-E-Y-P-Phg-K	171
R3171	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C12)	172
R3172	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	173
R3173	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	174
R3174	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-Asp(T)-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	175
R3175	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-B20	176
R3176	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	177
R3177	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-W-P-Chg-Nvl	178
R3178	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-(homo)Phe-P-Chg-Nvl	179
R3179	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-(m-Cl-homo)Phe-P-Chg-Nvl	180
R3180	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-2Nal-P-Chg-Nvl	181
R3181	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-(3-aminometil)Phe)-E-Y-P-Chg-Nvl	182
R3182	[ciclo-triazolil(1,6)]Ac-X02-V-E-R-F-X31-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	183
R3183	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	184
R3184	[ciclo-tioalquil(1,5)]V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	185
R3185	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-Cle-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	186
R3186	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-(A-Piran)-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	187
R3187	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-(3-aminometil)Phe-P-Chg-Nvl	188
R3188	[ciclo-olefinil(1,6)]Ac-X30-V-E-R-F-X12-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	189
R3189	[mXilil(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C16)	190
R3190	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-B20	191
R3191	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-K	192
R3192	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-K-NH2	193
R3193	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-B28	194
R3194	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)-NH2	195
R3195	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	196
R3196	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Chg-K	197
R3197	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Chg-K14	198
R3198	[ciclo(1,6)](desamino)C-V-E-R-F-C-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	199
R3199	[ciclo(1,6)](desamino)C-(D-Ala)-E-R-F-C-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	200
R3200	[ciclo(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Aib-(Lys-C16)	201

Los polipéptidos R3183 (SEQ ID NO: 184) y R3193 (SEQ ID NO: 194) se sintetizaron según las secuencias de aminoácidos de R3176 (SEQ ID NO: 177) con la excepción de la sustitución de Nvl-NH<sub>2</sub> por Lys. El grupo amina de cadena lateral del residuo de Lys se modificó con los diferentes restos lipófilos dando resultantes en polipéptidos lipidados.

5

#### Ejemplo 10. Optimización y pruebas de inhibidores de C5

Se sometieron a prueba polipéptidos seleccionados según el ejemplo 3 e indicados en la tabla 3 para determinar su capacidad para inhibir la lisis celular mediada por el complemento. Adicionalmente, se sintetizó una variedad de polipéptidos optimizados según los métodos de los ejemplos 4-8 y también se sometieron a prueba (véase la tabla 4). Las secuencias de polipéptido optimizadas incluyen las obtenidas realizando una variedad de truncamientos, deleciones, adiciones y/o sustituciones en los compuestos R3002 (SEQ ID NO: 3), R3008 (SEQ ID NO: 9) y R3021 (SEQ ID NO: 11) o mediante la formación de polipéptidos híbridos que comprendían combinaciones de regiones seleccionadas de cualquiera de los tres.

15

#### *Ensayo de hemólisis en humanos (ensayos de lisis de RBC usando sueros humanos completos)*

Se evaluaron los polipéptidos indicados en la tabla 3, así como sus derivados optimizados (véase la tabla 4), para determinar la actividad inhibidora usando un ensayo de hemólisis de glóbulos rojos. Se sembraron en placa eritrocitos de oveja sensibilizados con anticuerpos (Complement Technology, Tyler, TX) a  $2,5 \times 10^7$  células/pocillo con sueros humanos completos (Complement Technology, Tyler TX) y polipéptidos para determinar el efecto inhibidor de los polipéptidos sobre la lisis de glóbulos rojos. Se centrifugaron células durante 3 minutos a 2.090 x gravedad y se resuspendieron en tampón GVB++ nuevo (Complement Technology, Tyler TX). Se descongelaron rápidamente los sueros humanos a 37°C y después se almacenaron en hielo hasta que se diluyeron en GVB++. Se realizaron diez diluciones en serie en 6 veces de los polipéptidos (disolución madre 10 mM, DMSO) en DMSO y después se añadieron al tampón. Se combinaron 50 µl de cada dilución de polipéptido con sueros y 100 µl de células en pocillos individuales de una placa de microtitulación transparente tratada con cultivo tisular de 96 pocillos (USA Scientific, Ocala, FL) y se resuspendieron mediante pipeteado. Se incubaron las muestras a 37°C durante una hora. Tras la incubación, se centrifugaron las placas a 2.090 x gravedad durante 2 minutos. Se transfirieron 100 µl de sobrenadante a una nueva placa y se leyó la absorbancia a 412 nm. Se ajustaron los datos con una fórmula de log-logit produciendo una curva de dosis-respuesta y CI<sub>50</sub>. Tal como se usa en el presente documento, el término "CI<sub>50</sub>" se refiere a la concentración inhibidora semimáxima, un valor usado para indicar la cantidad de inhibidor necesaria para reducir una reacción o un proceso dado a la mitad. En la tabla 5 se indican los compuestos sometidos a prueba.

35

Tabla 5. Compuestos analizados

Número de compuesto	CI <sub>50</sub> prom. (nM)	SEQ ID NO.
R3000	>10.000	1
R3001	67,2	2
R3002	11,9	3
R3003	13,9	4
R3004	53,5	5
R3005	66,7	6
R3006	267	7
R3007	314	8
R3008	97	9
R3009	>100.000	101
R3010	>100.000	102
R3011	112	31
R3012	148,5	36
R3013	344	42
R3014	1420	55
R3015	>3.960	63
R3016	>13.000	79
R3017	>100.000	103
R3018	>5.730	71
R3019	1320	54
R3020	24,6	10
R3021	27,5	11
R3022	>10.200	78
R3023	>100.000	104
R3024	32,5	21
R3025	47,5	24

## ES 2 750 556 T3

R3026	1020	52
R3027	>10.000	72
R3028	>10.000	73
R3029	18,5	18
R3030	83,6	28
R3031	1090	53
R3032	>10.000	74
R3033	131	34
R3034	>50.000	85
R3035	>50.000	86
R3036	>50.000	87
R3037	276	39
R3038	140	35
R3039	240	38
R3040	>100.000	105
R3041	71,3	26
R3042	>100.000	106
R3043	934	50
R3044	>50.000	88
R3045	>100.000	107
R3046	>100.000	108
R3047	>100.000	109
R3048	19,3	19
R3049	>3.100	61
R3050	42,9	23
R3051	>100.000	110
R3052	>100.000	111
R3053	>100.000	112
R3054	14,1	17
R3055	10,4	13
R3056	13,8	16
R3057	12,4	15
R3058	>10.000	75
R3059	2160	57
R3060	161	37
R3061	53,9	25
R3062	89,9	29
R3063	>100.000	113
R3064	>100.000	114
R3065	394	43
R3066	104	30
R3067	>10.000	76
R3068	>4.500	64
R3069	>3.670	62
R3070	123	32
R3071	128	33
R3072	26,9	20
R3073	403	44
R3074	308	41
R3075	>75.000	96
R3076	297	40
R3077	81,7	27
R3078	568	47
R3079	7,3	12
R3080	>50.000	89
R3081	>100.000	115
R3083	>25.000	81
R3084	>100.000	117
R3086	>50.000	91
R3087	>25.000	82
R3088	>100.000	118
R3089	>15.000	80
R3090	>100.000	119

ES 2 750 556 T3

R3091	483	46
R3092	>50.000	92
R3093	>100.000	120
R3094	>100.000	121
R3095	>50.000	93
R3096	>50.000	94
R3097	>100.000	122
R3098	>100.000	123
R3099	>100.000	124
R3100	626	48
R3101	>100.000	125
R3102	978	51
R3103	>25.000	83
R3104	>2.000	56
R3105	>5.000	65
R3106	>5.000	66
R3107	>75.000	97
R3108	>75.000	98
R3109	>100.000	126
R3110	2940	59
R3111	>5.000	67
R3112	>5.000	68
R3113	>5.000	69
R3114	36,6	22
R3115	2780	58
R3116	441	45
R3117	>10.000	77
R3118	>100.000	127
R3119	>100.000	128
R3120	12,2	14
R3121	804	49
R3122	>50.000	95
R3123	>100.000	129
R3124	>100.000	130
R3125	>100.000	131
R3126	>3000	60
R3127	>75.000	99
R3128	>100.000	132
R3129	>100.000	133
R3130	>100.000	134
R3131	>100.000	135
R3132	>100.000	136
R3133	>75.000	100
R3134	>5.000	70
R3135	>25.000	84
R3136	>50.000	137
R3137	>100.000	138
R3138	87,2	139
R3139	97,2	140
R3140	17,9	141
R3141	24,5	142
R3142	44,6	143
R3143	18,6	144
R3144	6,7	145
R3145	39	146
R3146	107	147
R3147	138	148
R3148	8,5	149
R3149	13,6	150
R3150	32	151
R3151	165	152
R3152	11	153
R3153	175	154

## ES 2 750 556 T3

R3154	592	155
R3155	1530	156
R3156	>10.000	157
R3157	84,5	158
R3158	327	159
R3159	7,6	160
R3160	37,1	161
R3161	7	162
R3162	16,5	163
R3163	17	164
R3164	36	165
R3165	18,5	166
R3166	17,5	167
R3167	11	168
R3168	7,5	169
R3169	5	170
R3170	4,5	171
R3172	12	173

Ejemplo 11. Ensayo de hemólisis en humanos alternativo usando sueros agotados en C5

5 Se sometieron a prueba los polipéptidos indicados en la tabla 6 para determinar la actividad funcional en un ensayo de hemólisis de glóbulos rojos usando sueros agotados en C5 humanos y C5 humano purificado en lugar de sueros humanos completos. Para evaluar la actividad, se sembraron en placa eritrocitos de oveja sensibilizados con anticuerpos (Complement Technology, Tyler, TX) a  $2,5 \times 10^7$  células/pocillo con sueros agotados en C5 humanos al 1,5% (Complement Technology, Tyler, TX) y C5 humano purificado 0,5 nM (Complement Technology, Tyler, TX). Se centrifugaron los eritrocitos de oveja sensibilizados con anticuerpos a  $2.090 \times$  gravedad durante 3 minutos y después se resuspendieron en GVB++ nuevo (Complement Technology, Tyler, TX). Se descongelaron rápidamente los sueros agotados en C5 humanos y C5 humano purificado a 37°C y después se almacenaron en hielo o hielo húmedo, respectivamente. Se diluyó en serie la disolución madre de polipéptido (10 mM, DMSO) en DMSO con el fin de obtener 10 diluciones de 6 veces y después se añadió GVB++ a las mismas. Se combinaron 50 µl de cada dilución de polipéptido con 25 µl de sueros agotados en C5, 25 µl de C5 humano purificado y 100 µl de células en pocillos individuales de una placa de microtitulación transparente tratada con cultivo tisular de 96 pocillos (USA Scientific, Ocala, FL) y se resuspendieron mediante pipeteado. Se incubaron las muestras a 37°C durante una hora. Al completarse la incubación, se centrifugaron las placas a  $2.090 \times$  gravedad durante 2 minutos. Se transfirieron 100 µl de sobrenadante a una nueva placa y se leyó la absorbancia a 412 nm. Se ajustaron los datos con una fórmula de log-logit produciendo una curva de dosis-respuesta y  $CI_{50}$ .

20

Tabla 6. Compuestos analizados

Número de compuesto	$CI_{50}$ prom. (nM)	SEQ ID NO.
R3171	5,67	172
R3173	2,5	174
R3174	2,3	175
R3176	1,1	177
R3177	12	178
R3179	83	180
R3180	29	181
R3181	1496	182
R3182	13	183
R3183	13,25	184
R3184	4	185
R3185	12,5	189
R3186	18	187
R3189	81,5	190
R3190	35,33	191
R3191	2,5	192
R3192	1,5	193
R3193	24	194
R3194	15,5	195
R3195	62,5	196
R3196	3	197
R3197	4	198

R3198	142	199
R3199	112	200
R3200	88,5	201

## Ejemplo 12. Inmunoensayo enzimático para evaluar la inhibición de C5

5 Se evaluó la actividad inhibidora de C5 mediante inmunoensayo enzimático (EIA). Se midieron la inhibición de la producción de C5a y el complejo de ataque a membrana (MAC) mediante kits de EIA MicroVue (Quidel Corporation, San Diego, CA).

10 Se diluyó 1:50 el sobrenadante de un ensayo de hemólisis de RBC humanos de R3002 (SEQ ID NO: 3) y R3008 (SEQ ID NO: 9) y se sometió a ensayo mediante EIA de C5a (figura 1). Ambos polipéptidos inhibieron la formación de C5a. R3002 (SEQ ID NO: 3) tenía una  $CI_{50}$  de 5,4 nM, R3008 (SEQ ID NO: 9) tenía una  $CI_{50}$  de 54,5 nM.

*EIA de complejo de ataque a membrana (MAC)*

15 Se realizó el EIA de MAC con el sobrenadante diluido (1:5) de R3008 (SEQ ID NO: 9) de un ensayo de hemólisis de RBC humanos (figura 2). Se mostró que este polipéptido inhibía la formación del MAC con una  $CI_{50}$  de 33 nM.

## Ejemplo 13. Caracterización de unión a compuesto peptidomimético mediante polarización de fluorescencia

20 La polarización de fluorescencia (FP) permite medir acontecimientos de unión en una disolución homogénea (Banks, P. *et al.*, Impact of a red-shifted dye label for high throughput fluorescence polarization assays of G protein-coupled receptors. J Biomol Screen. octubre de 2000; 5(5):329-34 y Parker, G.J. *et al.*, Development of high throughput screening assays using fluorescence polarization: nuclear receptor-ligand-binding and kinase/fosfatase assays. J Biomol Screen. abril de 2000; 5(2):77-88). El concepto clave de FP es que el grado en el que un fluoróforo polariza la luz está inversamente relacionado con su rotación molecular (Lea, W.A. *et al.*, Fluorescence polarization assays in small molecule screening. Expert Opin Drug Discov. enero de 2011; 6(1):17-32), y un fluoróforo unido a una proteína diana mucho mayor rota más lentamente que un fluoróforo no unido, dando como resultado un aumento de la polarización que puede cuantificarse. Se ha usado FP cada vez más en campañas de alto rendimiento como método para medir la unión ligando-diana (Parker, G.J. *et al.*, Development of high throughput screening assays using fluorescence polarization: nuclear receptor-ligand-binding and kinase/fosfatase assays. J Biomol Screen. abril de 2000; 5(2):77-88), para la determinación de la constante de disociación en equilibrio ( $K_D$ ) (Prystay, L. *et al.*, Determination of equilibrium dissociation constants in fluorescence polarization. J Biomol Screen. junio de 2001; 6(3):141-50), y el descubrimiento de moléculas de partida mediante ensayos de unión de competencia (Tian, W. *et al.*, Development of novel fluorescence polarization-based assay for studying the  $\beta$ -catenin/Tcf4 interaction. J Biomol Screen. abril de 2012; 17(4):530-4).

*Materiales y métodos*

40 Se usó FP para examinar inhibidores de polipéptidos competitivos de la proteína C5. Se generó la sonda R3076 (SEQ ID NO: 40) incubando el polipéptido original, R3072 (SEQ ID NO: 20), con BODIPY-TMR-X, SE (Life Technologies, Grand Island, NY) en DMF (Sigma, Saint Louis, MO) durante 4 horas. El colorante BODIPY-TMR se unió a la lisina C-terminal de la proteína y se purificó la sonda marcada consiguientemente mediante HPLC.

45 La constante de disociación en equilibrio ( $K_D$ ) para la unión de R3076 (SEQ ID NO: 40) a la proteína C5 humana (Complement Technology, Tyler, TX) se determinó incubando una disolución de R3076 25 nM (SEQ ID NO: 40) con concentraciones crecientes de proteína C5. Se midió la polarización a lo largo del tiempo, hasta que la unión alcanzó el equilibrio. Se determinó la  $K_D$  usando Graphpad Prism (usando "Saturating Binding Curves, One Site - Specific Binding With Hill Slope" como ajuste de curva para determinar la  $K_D$ ). El equilibrio se alcanzó después de 10 minutos, permaneciendo los valores para  $K_D$ , pendiente y unión máxima estables a lo largo de 60 minutos. Se determinó un valor de  $K_D$  final de 8,07 nM (desviación estándar de 0,53) calculando el promedio de los valores de  $K_D$  desde 10 hasta 60 minutos. Basándose en esta información, se eligieron las concentraciones de 25 nM y 50 nM para R3076 (SEQ ID NO: 40) y proteína C5, respectivamente, para su uso en el ensayo de competición. Estas concentraciones representaron el nivel aproximado de proteína necesaria para el 95% de unión de la sonda a la proteína C5. R3023 (SEQ ID NO: 104) es una variante de polipéptido reorganizada al azar de R3002 (SEQ ID NO: 3) y se incluyó en todos los ensayos como control negativo.

55 Se diluyó proteína C5 humana hasta 200 nM en tampón de ensayo, compuesto por TBS (EMD Millipore, Billerica, MA) + Triton-X al 0,005% (Sigma, Saint Louis, MO). Se añadieron 10  $\mu$ l de tampón de ensayo a todos los pocillos de una placa de ensayo de 384 pocillos, sin unión, negra (Greiner, Monroe, NC), y se añadieron 10  $\mu$ l de disolución madre de proteína C5 diluida a pocillos de experimento y de control designados.

60 Se diluyó la sonda R3076 (SEQ ID NO: 40) a 1 con respecto a 10 en DMSO (Life Technologies, Grand Island, NY) y se diluyeron 30  $\mu$ l de esa disolución madre en 3 ml de tampón de ensayo para proporcionar una disolución madre

100 nM. Después se añadieron 10 µl de esta disolución madre de trabajo a cada pocillo en la placa de ensayo. Se incubó la placa de ensayo a temperatura ambiente, protegida de la luz, durante 20 minutos para permitir que la unión alcanzara el equilibrio.

5 Posteriormente se diluyeron los artículos de prueba indicados en la tabla 7 en DMSO y después tampón de ensayo, que comprendía 10 diluciones de 2 veces, y después se añadieron a la placa de ensayo por triplicado, rápidamente. Después se incubó la placa de ensayo en el lector de placas Paradigm (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) durante 60 minutos a 25°C.

10 Tras la incubación durante 60 minutos, se leyó la placa usando el protocolo de FP de Paradigm (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) y se importaron valores de polarización sin procesar a Graphpad Prism. Se determinaron  $K_i$  (usando el modelo de ajuste "One Site  $K_i$  Curve", concentración de sonda = 25 nM,  $K_D = 8,07$  nM, con el nivel inicial restringido al promedio del control de unión al 0%) y  $CI_{50}$  (log de inhibidor frente a respuesta, ajuste de curva de 4 parámetros) en Graphpad.

15 **Resultados**

Todos los artículos de prueba fueron capaces de competir con la sonda marcada para la unión a proteína C5 humana (figura 3, tabla 7). R3003 (SEQ ID NO: 4) fue el polipéptido más potente sometido a prueba, con un valor de  $K_i$  de 9,54 nM. La unión de R3023 (SEQ ID NO: 104) no se detectó a la concentración más alta sometida a prueba.

Tabla 7. Datos de polarización de fluorescencia de competencia

Número de compuesto	SEQ ID NO	$K_i$ nM, exp. 1	$K_i$ nM, exp. 2	$CI_{50}$ nM, exp. 1	$CI_{50}$ nM, exp. 2	Prom., $K_i$ nM	Desv. est. $K_i$	Prom., $CI_{50}$ nM	Desv. est. $CI_{50}$
R3003	4	10,39	8,69	72,65	64,06	9,54	1,20	68,36	6,07
R3011	31	73,17	86,91	294,8	261,3	80,04	9,72	278,1	23,69
R3014	55	1405	1585	6064	7579	1495	127,3	6822	1071
R3023	104	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	--	>1000	--
R3043	50	866,1	882,1	4332	4122	874,1	11,31	4227	148,5
R3050	23	71,08	57,6	266,9	292,7	64,34	9,53	279,8	18,24

25 Los datos mostrados en la tabla 7 se obtuvieron a partir del análisis de ajuste de curva realizado mediante el software Graphpad Prism tal como se describió anteriormente. Se calculó el promedio de valores por triplicado para proporcionar los puntos de datos presentados en cada experimento. De los polipéptidos sometidos a prueba, R3003 (SEQ ID NO: 4) se identificó originalmente mediante selección por visualización en ARNm. La afinidad de R3003 (SEQ ID NO: 4) por C5 se verificó mediante los resultados del análisis de FP que presentaron unos valores bajos de  $K_i$  así como  $CI_{50}$ . Los inhibidores R3011 (SEQ ID NO: 31) y R3050 (SEQ ID NO: 23) también presentaron una afinidad relativamente fuerte por C5. Un polipéptido de control, R3023 (SEQ ID NO: 104), no presentó ninguna afinidad por C5, mientras que los inhibidores R3014 (SEQ ID NO: 55) y R3043 (SEQ ID NO: 50) presentaron una afinidad débil.

35 **Ejemplo 14. Análisis de estabilidad de compuesto en plasma**

Se sometieron a ensayo compuestos para determinar la estabilidad en plasma humano en las siguientes condiciones. Se obtuvo plasma humano plasma de Bioreclamation (Westbury, NY) y se recogió en heparina sódica. Se ajustó el plasma a pH 7,4. Se prepararon disoluciones madre en DMSO a una concentración de 10 mM para los compuestos de prueba. Se dosificaron alícuotas de las disoluciones en DMSO en 1 ml de plasma, que se había calentado previamente hasta 37°C, a una concentración de compuesto de prueba final de 10 µM. Se mantuvieron los viales en un dispositivo THERMOMIXER® de sobremesa (Eppendorf, Hauppauge, NY) durante la duración del experimento. Se tomaron alícuotas (100 µl) en cada punto de tiempo y se añadieron a una placa de 96 pocillos que se había llenado previamente con 300 µl de una disolución en acetonitrilo que contenía una mezcla de los patrones internos (metoprolol, propranolol y warfarina, cada uno a 500 ng/ml). Se almacenaron las muestras a 4°C hasta el final del experimento. Tras tomarse la muestra del punto de tiempo final, se mezcló la placa y después se centrifugó a 3.000 rpm durante 10 minutos. Se extrajeron alícuotas de sobrenadante y se analizaron mediante LC-HRAMS. Los ajustes de cromatografía de líquidos se indican en la tabla 8 y los ajustes de espectrometría de masas se indican en la tabla 9.

Tabla 8. Ajustes de cromatografía de líquidos

Columna:	Luna C18 (Luna, Torrance, CA) 50 mm x 2,0 mm, 3 µm			
Tampón de M.P.:	Depósito acuoso (A): ácido acético al 0,1% en agua			
	Depósito orgánico (B): ácido acético al 0,1% en MeOH:MeCN=1:1			
Programa de gradiente:	Tiempo (min)	Velocidad de flujo (ml/min)	% de A	% de B
	0,0	0,3	100	0

	5	0,3	0	100
	7,5	0,3	0	100
	7,6	0,45	100	0
	10,5	0,3	100	0
Tiempo de ejecución total:	10,5 minutos			
Inyector automático:	Agilent 1100 Bin (Agilent, Santa Clara, CA)			
Volumen de bucle de inyección:	20 µl			
Volumen de inyección:	10 µl			
Lavado de inyector automático 1:	Metanol / agua 1:1; con ácido fórmico al 0,2%			
Lavado de inyector automático 2:	Metanol / 2-propanol: 1/1; con ácido fórmico al 0,2%			

Tabla 9. Ajustes de espectrometría de masas

Instrumento:	LTQ Orbitrap XL (Thermo Scientific, St. Louis, MO)
Modo positivo:	Electropulverización, modo positivo (+5000 V)
Interfaz:	Espectrometría de masas de alta resolución
Modo:	Temperatura de capilar: 275°C
Ajustes de fuente de iones:	Tensión de capilar: 47 Gas de protección: 45 Gas auxiliar: 15 Gas de barrido: 10
Ajustes de Orbitrap:	Intervalo de barrido de 200-2000, resolución = 30000 (anchura completa a media altura) Ajustes para adquisición dependiente de datos de EM/EM Anchura de aislamiento: 2 Energía de colisión normalizada: 35

5 Se determinó la concentración del compuesto de prueba R3050 (SEQ ID NO: 23) mediante comparación con una curva de calibración previamente determinada (tabla 10).

Tabla 10. Perfil de estabilidad

10

Porcentaje restante en el tiempo (h)					Semivida (min).
0 h	2 h	4 h	12 h	24 h	
100	108,9	100,4	88	98,1	>1440

En estas condiciones, se mostró que R3050 (SEQ ID NO: 23) era altamente estable.

Ejemplo 15. Variantes de polipéptidos que comprenden análogos de triptófano

15

En algunos casos, los polipéptidos de la presente divulgación comprenden 7-azatriptófano. Para determinar la importancia de este residuo en la inhibición de C5, se llevó a cabo un análisis de sustitución de aminoácidos en el que se reemplazó 7-azatriptófano por triptófano natural así como diversos otros análogos de triptófano incluyendo 5-fluorotriptófano [(5-F)W], 1-metil-triptófano [(1-Me)W], D-triptófano y 5-metil-O-triptófano [(5-MeO)W]. También se analizaron polipéptidos similares con sustituciones distintas de triptófano.

20

Se sintetizaron variantes de polipéptidos de R3002 (SEQ ID NO: 3) y R3008 (SEQ ID NO: 9), y se sometieron a prueba para determinar su capacidad para inhibir la lisis de glóbulos rojos tal como se describió en el ejemplo 10 (véanse las tablas 11 y 12). De las variantes sometidas a prueba, todas aquellas con sustitución del residuo 7-azatriptófano demostraron una capacidad reducida para inhibir la lisis de glóbulos rojos, tal como se indica mediante los valores de CI<sub>50</sub> promedio crecientes (una medición de la concentración inhibidora semimáxima, un valor usado para indicar la cantidad del inhibidor necesaria para reducir una reacción o un proceso dado a la mitad).

25

Tabla 11. Polipéptidos variantes de 7-azatriptófano de R3002 (SEQ ID NO: 3) analizados mediante ensayo de hemólisis en humanos

30

Número de compuesto	Secuencia	CI <sub>50</sub> prom. (nM)	SEQ ID NO
R3002	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	11,9	3
R3041	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	71,3	26
R3094	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(5-MeO)W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	>100.000	121
R3110	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(1-Me)W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	2.940	59
R3118	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(D-Trp)-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	>100.000	127
R3119	Ac-Y-E-N-Y-(D-Trp)-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	>100.000	128

R3128	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-C-E-Y-P-Phg-Tbg-NH2	>100.000	132
R3067	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-A-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	>10.000	76
R3116	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-(N-Me)W-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	441	45
R3017	[mXilil(2,8)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-C-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	>100.000	103
R3129	[mXilil(2,8)]Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-C-E-Y-P-Phg-Tbg-NH2	>100.000	133

Tabla 12. Polipéptidos variantes de 7-azatriptófano de R3008 (SEQ ID NO: 9) analizados mediante ensayo de hemólisis en humanos

Número de compuesto	Secuencia	Cl <sub>50</sub> prom. (nM)	SEQ ID NO
R3008	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH2	97	9
R3088	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(5-F)W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	>100.000	118
R3091	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	483	46
R3092	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-F-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	>50.000	92
R3109	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(1-Me)W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	>100.000	126
R3131	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-W-Asp(T)-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	>100.000	135
R3034	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-A-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	>50.000	85
R3132	[mXilil(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(D-Trp)-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	>100.000	136

5 Ejemplo 16. Efecto de truncamiento de polipéptidos y delección de aminoácidos analizados mediante ensayo de hemólisis en humanos

10 Se sintetizaron variantes de polipéptidos truncadas en el extremo C-terminal de R3021 (SEQ ID NO: 11) y se sometieron a ensayo mediante el ensayo de hemólisis en humanos descrito en el ejemplo 10 para determinar su capacidad para inhibir la lisis de glóbulos rojos dependiente de C5. En la tabla 13 se indican valores de Cl<sub>50</sub> promedio (una medida de la concentración inhibitora semimáxima, un valor usado para indicar la cantidad del inhibidor necesaria para reducir una reacción o un proceso dado a la mitad) para cada polipéptido sometido a prueba. Los polipéptidos truncados demostraron una capacidad reducida (tal como se indica mediante un aumento del valor de Cl<sub>50</sub>) para inhibir la lisis de glóbulos rojos, teniendo las variantes que carecen de triptófano los valores de Cl<sub>50</sub> más grandes.

15 Adicionalmente, se sintetizaron variantes de polipéptidos de R3021 (SEQ ID NO: 11) con delecciones de aminoácidos internas y se sometieron a ensayo (véase la tabla 14) para determinar su capacidad para inhibir la lisis de glóbulos rojos dependiente de C5 según el método descrito en el ejemplo 10. Adicionalmente, se sustituyó la metionina N-terminal en estas variantes por un grupo acetilo. En la tabla 14 se indican valores de Cl<sub>50</sub> promedio para cada polipéptido sometido a prueba. De manera interesante, la sustitución del grupo acetilo de la metionina N-terminal sola [R3048 (SEQ ID NO: 19)] aumentó la capacidad del polipéptido para inhibir la lisis de glóbulos rojos. La eliminación del residuo D interno [R3124 (SEQ ID NO: 130)] o los residuos DVY internos [R3125 (SEQ ID NO: 131)], correspondientes a los residuos 8, 9 y 10 de R3021 (SEQ ID NO: 11)], condujo a una disminución de la capacidad del polipéptido para inhibir la lisis de glóbulos rojos.

20 Tabla 13. Variantes de polipéptidos truncadas en el extremo C-terminal de R3021 (SEQ ID NO: 11) analizadas mediante ensayo de hemólisis en humanos

Número de compuesto	Secuencia	Cl <sub>50</sub> prom. (nM)	SEQ ID NO
R3021	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH2	27,5	11
R3043	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-NH2	934	50
R3044	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-NH2	>50.000	88
R3045	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-NH2	>100.000	107
R3046	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-NH2	>100.000	108
R3047	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-NH2	>100.000	109

30 Tabla 14. Variantes de polipéptidos de R3021 (SEQ ID NO: 11) con delecciones de aminoácidos internas analizadas mediante ensayo de hemólisis en humanos

Número de	Secuencia	Cl <sub>50</sub> prom. (nM)	SEQ ID NO
-----------	-----------	-----------------------------	-----------

compuesto			
R3021	[mXilil(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH2	27,5	11
R3048	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH2	19,3	19
R3124	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-V-Y-W-E-F-NH2	>100.000	130
R3125	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-W-E-F-NH2	>100.000	131

Ejemplo 17. Incorporación de polipéptidos de unión a albúmina

- 5 Se conjugan polipéptidos con uno o más polipéptidos que modulan la unión a proteínas en plasma. Estos polipéptidos, denominados en el presente documento "polipéptidos de unión a albúmina", se indican en la tabla 15.

Tabla 15. Polipéptidos de unión a albúmina

Secuencia de polipéptido de unión a albúmina	SEQ ID NO
Ac-R-L-I-E-D-I-C-L-I-P-R-W-G-C-L-W-E-D-D-NH2	202
Q-R-L-M-E-D-I-C-L-P-R-W-G-C-L-W-E-D-D-F-NH2	203
Ac-Q-R-L-I-E-D-I-C-L-P-R-W-G-C-L-W-E-D-D-F-NH2	204

- 10 Se ciclan polipéptidos de unión a albúmina mediante la formación de enlaces disulfuro en residuos de cisteína. En algunos casos, se conjugan polipéptidos de unión a albúmina mediante sus extremos o bien N o bien C-terminales, teniendo por tanto estructuras ligeramente diferentes (por ejemplo, sin grupos acetilo).

Ejemplo 18. Incorporación de polipéptidos de penetración celular

- 15 Se conjugan polipéptidos con un polipéptido que tiene propiedades de penetración celular. Estos polipéptidos se indican en la tabla 16 y se describen en Milletti, F., Cell-penetrating polypeptides: classes, origin, and current landscape. Drug Discov Today. agosto de 2012; 17(15-16):850-60.

20 Tabla 16. Polipéptidos de penetración celular

Polipéptidos de penetración celular	SEQ ID NO
R-K-K-R-R-E-S-R-K-K-R-R-E-S	205
R-K-K-R-R-Q-R-R-R	206
R-Q-I-K-I-W-F-Q-N-R-R-M-K-W-K-K	207
A-A-V-L-L-P-V-L-L-A-A-P	208
V-P-T-L-K	209
P-L-I-L-L-R-L-L-R-G-Q-F	210

Ejemplo 19. Análisis de mezclas de polipéptidos que comprenden estereoisómeros de aminoácidos

- 25 Se sintetizaron los polipéptidos R3136 (SEQ ID NO: 137) y R3137 (SEQ ID NO: 138) según las secuencias de aminoácidos de R3085 (SEQ ID NO: 90) y R3082 (SEQ ID NO: 116), respectivamente, con la excepción de la sustitución de Phg en cada uno por D-Phg (véase la tabla 17). Se analizaron composiciones que comprendían o bien R3136 (SEQ ID NO: 137) y R3085 (SEQ ID NO: 90) o bien R3137 (SEQ ID NO: 138) y R3082 (SEQ ID NO: 116) para determinar su capacidad para inhibir la lisis de glóbulos rojos según el ensayo de hemólisis en humanos descrito en el ejemplo 10. La composición que comprendía R3136 (SEQ ID NO: 137) y R3085 (SEQ ID NO: 90) proporcionó una  $CI_{50}$  promedio (nM) de >50.000, mientras que la composición que comprendía R3137 (SEQ ID NO: 138) y R3082 (SEQ ID NO: 116) proporcionó una  $CI_{50}$  promedio (nM) de >100.000.

35 Tabla 17. Compuestos usados en mezclas de polipéptidos de estereoisómeros de aminoácidos

Número de compuesto	Secuencia	SEQ ID NO.
R3136	[mXilil(2,10)]heptanoil-Nvl-C-(D-Phg)-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	137
R3137	[mXilil(1,9)]heptanoil-C-(D-Phg)-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	138
R3085	[mXilil(2,10)]heptanoil-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	90
R3082	[mXilil(1,9)]heptanoil-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	116

Ejemplo 20. Estudios farmacocinéticos en primates no humanos

- 40 Se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en primates no humanos usando los compuestos indicados en la tabla 18. En la tabla, "comp." se refiere a compuesto y "prom." se refiere a promedio.

Tabla 18. Compuestos sometidos a prueba en estudios *in vivo*

N.º de comp.	Secuencia	Cl <sub>50</sub> prom.	SEQ ID NO.
R3152	[mXilil(1,6)Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	16,4	153
R3201	[mXilil(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	7,7	211

Se determinó la concentración en plasma del polipéptido R3152 (SEQ ID NO: 153) en macacos cangrejeros tras una única dosis intravenosa (i.v.). Tres animales macho recibieron polipéptido 3 mg/kg y se determinaron las concentraciones en plasma de polipéptido usando CL/EM-EM tras precipitación con acetonitrilo y extracción en una placa de precipitación de proteínas Sirocco (Waters Corporation, Milford, MA). Se calcularon los parámetros farmacocinéticos (PK) a partir del transcurso temporal (véase la figura 4) de las concentraciones en plasma combinadas de R3152 (SEQ ID NO: 153), determinadas inmediatamente tras la dosis hasta 48 h tras la dosis. Los niveles de fármaco en plasma disminuyeron rápidamente durante una fase de distribución inicial (<1 hora) y después presentaron una meseta y fueron detectables durante hasta 48 horas. R3152 (SEQ ID NO: 153) tenía una semivida terminal media de 10,9 ± 0,8 horas. La tasa de aclaramiento media fue de 0,129 ± 0,0122 l/h/kg, que es aproximadamente el 5% del flujo de sangre en el hígado de un mono típico (2,6 l/h/kg). El volumen medio de distribución fue de 1,49 ± 0,152 l/kg, que es aproximadamente el doble del agua corporal total para un mono típico (0,7 l/kg). El AUC<sub>∞</sub> promedio fue de 23319 ± 2120 h\*ng/ml.

R3152 (SEQ ID NO: 153) se une con alta afinidad a proteína C5 de primate y bloquea la ruta del complemento evitando la generación de los productos C5a y C5b y la producción de un complejo de ataque a membrana (MAC) multimérico. La inhibición de la formación de MAC mediada por complemento en muestras de plasma a partir del estudio de PK anterior se examinó usando un ensayo *ex vivo* establecido (véase el ensayo de hemólisis en humanos descrito en el ejemplo 10), en el que se diluyó plasma 1:100 y se incubó con glóbulos rojos de oveja activados (Complement Technology, Tyler, TX). En cada punto de tiempo, se determinó la actividad hemolítica como indicador de complemento en suero activo (véase la figura 4). En plasma que contenía R3152 >200 ng/ml (SEQ ID NO: 153) había una clara inhibición de hemólisis mediada por complemento, indicando un bloqueo de formación de MAC. R3152 exógeno (SEQ ID NO: 153) añadido a plasma de macaco cangrejero normal tiene una Cl<sub>50</sub> = 2-20 ng/ml. La actividad hemolítica volvió a niveles normales 48 horas tras la dosificación dado que los niveles en plasma de R3152 (SEQ ID NO: 153) disminuyeron por debajo de 100 ng/ml.

#### Ejemplo 21. Estudios farmacocinéticos en rata

Se administró R3152 (SEQ ID NO: 153) como dosis intravenosa (i.v.) o subcutánea (s.c.) a ratas macho a 2 y 30 mg/kg, respectivamente (figura 5). Tras la dosificación i.v., se monitorizó R3152 (SEQ ID NO: 153) usando CL/EM-EM tras precipitación con acetonitrilo y extracción en una placa de precipitación de proteínas Sirocco (Waters Corporation, Milford, MA) tal como se describió anteriormente. Se calcularon parámetros farmacocinéticos (PK) a partir del transcurso temporal de las concentraciones en plasma combinadas (véase la figura 5) de R3152 (SEQ ID NO: 153) y su metabolito desaminado en el extremo C-terminal equipotente, R3201 (SEQ ID NO: 211).

R3152 (SEQ ID NO: 153) / R3201 (SEQ ID NO: 211) mostró una fase de distribución rápida, seguida por una eliminación lenta con un t<sub>1/2</sub> = 5,3 h. Se observó una tasa de eliminación similar tras la dosificación s.c. de 30 mg/kg, con una biodisponibilidad de dosis de aproximadamente el 65%, basándose en el AUC. El T<sub>máx</sub> de 4 h y la exposición a fármaco prolongada observada en dosis s.c. permitió la cobertura extendida de la concentración terapéutica en plasma. Dado que R3152 (SEQ ID NO: 153) y R3201 (SEQ ID NO: 211) no se unen a C5 de rata, se observó muy poca actividad inhibitoria en ensayos de hemólisis *ex vivo*.

Se evaluaron compuestos lipidados y no lipidados, R3183 (SEQ ID NO: 184) y R3176 (SEQ ID NO: 177), respectivamente, para determinar propiedades farmacocinéticas en ratas Sprague-Dawley macho tras la administración intravenosa o subcutánea. La figura 6 muestra los resultados. El panel izquierdo de la figura 6 muestra ratas Sprague-Dawley macho (n=3) a las que se les inyectó por vía intravenosa una única dosis de 2 mg/kg. Se extrajeron muestras de sangre en puntos de tiempo indicados, se procesaron para dar plasma y se analizaron para detectar el compuesto indicado mediante CL-EM. Círculos negros: R3176 (SEQ ID NO: 177) (compuesto no lipidado); círculos blancos: R3183 (SEQ ID NO: 184) (compuesto lipidado en C16). El panel derecho de la figura 6 muestra ratas Sprague-Dawley macho (n=3) a las que se les inyectó por vía subcutánea una única dosis de 15 mg/kg. Se extrajeron muestras de sangre en puntos de tiempo indicados, se procesaron para dar plasma y se analizaron para detectar el compuesto indicado mediante CL-EM. Círculos negros: R3176 (SEQ ID NO: 177) (compuesto no lipidado); círculos blancos: R3183 (SEQ ID NO: 184) (compuesto lipidado en C16). La lipidación dio como resultado un aumento de la exposición tal como se evaluó mediante la determinación del área bajo la curva (AUC) de 2,1 veces por la vía intravenosa y de 2,7 veces por la vía subcutánea.

#### Ejemplo 22. Inhibición de la hemólisis en la ruta del complemento inducida por trombina

La trombina puede inducir actividad del complemento escindiendo C5 para dar C5<sub>T</sub>, que después se escindirá para dar C5a y C5b<sub>T</sub>. C5b<sub>T</sub>, al igual que C5b, se asociará con C6 y los componentes terminales restantes de la ruta del complemento, C7, C8 y C9, que conducirá a la formación del complejo de ataque a membrana (MAC) provocando la lisis de glóbulos rojos (Krisinger, *et al.*, (2014). *Blood*. 120(8):1717-1725). Por tanto, se sometieron a prueba R3183 y un anticuerpo monoclonal anti-C5 similar a ECULIZUMAB® para determinar su capacidad para inhibir la hemólisis

mediante la ruta del complemento inducida por trombina.

5 Para evaluar la actividad inhibidora, se añadió C5 (Complement Technology, Tyler, TX) para lograr una concentración de 400 nM, y se incubó la muestra con C6 a una concentración final de 600 nM (Complement Technology, Tyler, TX) y trombina a una concentración de 50 nM (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN) a 37°C durante 30 minutos, en presencia o bien de R3183 o bien del anticuerpo monoclonal anti-C5 similar a ECULIZUMAB®, o ningún inhibidor. Se detuvo la reacción con la adición de hirudina hasta 150 nM (Cell Sciences, Canton, MA) en el tampón GVB+EDTA (Complement Technology, Tyler, TX) y se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se mezclaron estas muestras diluidas con eritrocitos de oveja sensibilizados por anticuerpos (Complement Technology, Tyler, TX) en una placa de microtitulación de 96 pocillos (USA Scientific, Ocala, FL) y se incubaron a 37°C durante 5 minutos. Después se añadió C7 (Complement Technology, Tyler, TX) a los pocillos para lograr una concentración de 15 nM y se devolvió la placa hasta 37°C durante 15 minutos. Después se añadió un complejo de C8 (10 nM; Complement Technology, Tyler, TX) y C9 (25 nM; Complement Technology, Tyler, TX) a la mezcla de ensayo y se incubaron las muestras durante 30 minutos a 37°C. Tras la incubación, se centrifugó la placa a 1000 x g y se transfirieron 100 µl de sobrenadante a una nueva placa de microtitulación y se leyó la absorbancia a 412 nm. Los datos resultantes se muestran en la figura 7. Se encontró que R3183 inhibía la hemólisis mediante la ruta del complemento inducida por trombina a concentraciones superiores a 6 ng/ml, mientras que el anticuerpo monoclonal anti-C5 no la inhibía.

20 **Lista de secuencias**

- <110> RA PHARMACEUTICALS, INC.
- <120> Modulación de actividad del complemento
- 25 <130> 2011.1005PCT
- <140> Documento PCT/US2015/XXXXXX
- 30 <141> 12-06-2015
- <150> Documento 62/108.772
- <151> 28-01-2015
- 35 <150> Documento 62/077.460
- <151> 10-11-2014
- 40 <150> Documento 62/011.368
- <151> 12-06-2014
- <160> 212
- 45 <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- 50 <211> 13
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 55 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
- 60 <220>
- <223> Ac N-term
- <220>
- 65 <221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (8)..(8)  
 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 20 <223> Tbg  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 25 <400> 1  
 Val Cys Tyr Lys Asn Tyr His Trp Glu Tyr Pro Gly Tyr  
 1 5 10  
 30 <210> 2  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 60 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65

<222> (8)..(8)  
 <223> 7-azatriptófano  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 10 <223> (N-Me)Gly  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Nvl  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (13)..(13)  
 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 30 <223> NH2 C-term  
 <400> 2  
 Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Gly Val Ser  
 35 1 5 10  
 <210> 3  
 <211> 13  
 40 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 45 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 50 <223> Ac N-term  
 <220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 60 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (6)..(6)

ES 2 750 556 T3

<223> Tbg  
<220>  
5 <221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
10 <223> 7-azatriptófano  
<220>  
<221> MOD\_RES  
15 <222> (12)..(12)  
<223> Phg  
20 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
25 <223> Nvl  
<220>  
30 <223> NH2 C-term  
<400> 3  
Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
1 5 10  
35 <210> 4  
<211> 13  
40 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
45 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
<220>  
50 <223> Ac N-term  
<220>  
<221> MOD\_RES  
55 <222> (1)..(1)  
<223> Nvl  
60 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
65

<223> Tbg  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 7-azatriptófano  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (12)..(12)  
 <223> Phg  
 <220>  
 20 <223> NH2 C-term  
 <400> 4  
 Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Pro  
 25 1 5 10  
 <210> 5  
 <211> 13  
 30 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 35 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 40 <223> Ac N-term  
 <220>  
 45 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (6)..(6)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 65 <223> 7-azatriptófano

<220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Phg  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 15 <223> Tbg  
 <220>  
 20 <223> NH2 C-term  
 <400> 5  
 Val Cys Tyr Asn Asn Gly Glu Trp Glu Tyr Pro Gly Gly  
 1 5 10  
 25 <210> 6  
 <211> 13  
 30 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 35 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 40 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 55 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> (N-Me)Gly  
 65

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (6)..(6)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 15 <223> Nvl  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (8)..(8)  
 <223> 7-azatriptófano  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 30 <223> Phg  
 <220>  
 35 <223> NH2 C-term  
 <400> 6  
 Val Cys Tyr Trp Gly Gly Val Trp Glu Tyr Pro Gly Pro  
 1 5 10  
 40 <210> 7  
 <211> 11  
 45 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 55 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 60 <222> (4)..(4)  
 <223> Tbg  
 65 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 5 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> (N-Me)Gly  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (10)..(10)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> (N-Me)Ser  
 30 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 35 <400> 7  
 Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Gly Val Ser  
 1 5 10  
 40 <210> 8  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 45 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 60 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 65

<221> misc\_feature  
 <222> (2)..(7)  
 5 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (5)..(5)  
 <223> Phg  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 20 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Tbg  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (11)..(11)  
 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 40 <223> NH2 C-term  
 <400> 8  
 Val Cys Lys Glu Gly Tyr Cys Ser Gly Lys Trp Glu Tyr  
 45 1 5 10  
 <210> 9  
 <211> 13  
 50 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 55 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 60 <223> Ac N-term  
 <220>  
 65 <221> MOD\_RES

ES 2 750 556 T3

<222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 5 <220>  
 <221> misc\_feature  
 10 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 20 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 35 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (13)..(13)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 55 <223> NH2 C-term  
 <400> 9  
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val Pro Val  
 60 1 5 10  
 <210> 10  
 <211> 13  
 65

ES 2 750 556 T3

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
5 <220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
<220>  
10 <221> misc\_feature  
<222> (2)..(7)  
15 <223> Resto de puente entre residuos  
<220>  
<223> NH2 C-term  
20 <400> 10  
**Met Cys Ser Glu Arg Tyr Cys Glu Val Arg Trp Glu Tyr**  
**1 5 10**  
25 <210> 11  
<211> 13  
<212> PRT  
30 <213> Secuencia artificial  
<220>  
35 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
<220>  
<221> misc\_feature  
40 <222> (2)..(7)  
<223> Resto de puente entre residuos  
45 <220>  
<223> NH2 C-term  
<400> 11  
50 **Met Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu Phe**  
**1 5 10**  
<210> 12  
55 <211> 13  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
60 <220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(2)  
 <223> Nvl  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6) .. (6)  
 15 <223> Tbg  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 7-azatriptófano  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (12)..(12)  
 <223> Phg  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 40 <223> Nvl  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 45 <400> 12  
 Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10  
 50 <210> 13  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 55 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 60 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 65



<221> MOD\_RES  
 5 <222> (1)..(2)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 15 <223> (N-Me)Asn  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (6)..(6)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 30 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (12)..(12)  
 <223> Chg  
 40 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 45 <223> Nvl  
 <220>  
 50 <223> NH2 C-term  
 <400> 14  
 Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10  
 55 <210> 15  
 <211> 16  
 60 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 65

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 5 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(7)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (9)..(9)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 25 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (15)..(15)  
 <223> Phg  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 40 <223> Nvl  
 <220>  
 45 <223> NH2 C-term  
 <400> 15  
**Met Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val**  
**1 5 10 15**  
 50 <210> 16  
 <211> 13  
 55 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 60 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 65 <223> Ac N-term

<220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(2)  
 <223> Nvl  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 15 <223> Tbg  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 7-azatriptófano  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (12)..(12)  
 <223> Phg  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 40 <223> Nvl  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 45 <400> 16  
 Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10  
 50 <210> 17  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 55 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 60 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 65

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 15 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (8)..(8)  
 <223> 7-azatriptófano  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 30 <223> Chg  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Nvl  
 40 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 45 <400> 17  
**Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val**  
**1                      5                      10**  
 <210> 18  
 50 <211> 12  
 <212> PRT  
 55 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 60 <220>  
 <223> Ac N-term  
 65 <220>



<223> NH2 C-term  
 <400> 19  
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu Phe  
 5 1 5 10  
 <210> 20  
 <211> 14  
 10 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 20 <223> Ac N-term  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(2)  
 <223> Nvl  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (6)..(6)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 45 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (12)..(12)  
 <223> Chg  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 60 <223> Nvl  
 <220>  
 65 <223> NH2 C-term

ES 2 750 556 T3

<400> 20  
Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val Lys  
1 5 10  
5 <210> 21  
<211> 12  
10 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
15 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
<220>  
20 <223> Ac N-term  
<220>  
<221> MOD\_RES  
25 <222> (5)..(5)  
<223> Tbg  
30 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
35 <223> 7-azatriptófano  
<220>  
40 <221> MOD\_RES  
<222> (11)..(11)  
<223> Phg  
45 <220>  
<221> MOD\_RES  
50 <222> (12)..(12)  
<223> Nvl  
<220>  
55 <223> NH2 C-term  
<400> 21  
Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
60 1 5 10  
<210> 22

<211> 13  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 10 <220>  
 <223> Ac N-term  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(2)  
 20 <223> Nvl  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> (N-Me)Tyr  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (6)..(6)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 45 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (12)..(12)  
 <223> Chg  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 60 <223> Nvl  
 <220>  
 65 <223> NH2 C-term

ES 2 750 556 T3

<400> 22

Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
1                   5                   10

5 <210> 23  
<211> 11  
<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial  
<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
<220>

20 <223> Ac N-term  
<220>

<221> MOD\_RES

25 <222> (1)..(1)  
<223> Nvl  
<220>

30 <221> misc\_feature  
<222> (2)..(10)

35 <223> Resto de puente entre residuos  
<220>

<221> MOD\_RES

40 <222> (3)..(3)  
<223> Phg

45 <220>

<221> MOD\_RES

50 <222> (5)..(5)  
<223> 7-azatriptófano  
<220>

55 <221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> (N-Me)Ser

60 <220>

<221> MOD\_RES

65 <222> (11)..(11)

<223> Nvl  
 <220>  
 5 <223> NH2 C-term  
 <400> 23  
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val  
 10 1 5 10  
 <210> 24  
 <211> 11  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 25 <223> Ac N-term  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Tbg  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (6)..(6)  
 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 45 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 50 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 60 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 <400> 24  
 65

ES 2 750 556 T3

Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
1 5 10

<210> 25  
5 <211> 13  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
10 <220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
15 <220>  
<223> Ac N-term  
<220>  
20 <221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
25 <223> Nvl  
<220>  
<221> MOD\_RES  
30 <222> (6)..(6)  
<223> Tbg  
35 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
40 <223> 7-azatriptófano  
<220>  
45 <221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Chg  
50 <220>  
<221> MOD\_RES  
55 <222> (13)..(13)  
<223> Nvl  
<220>  
60 <223> NH2 C-term  
<400> 25

ES 2 750 556 T3

	<b>Val</b>	<b>Ser</b>	<b>Tyr</b>	<b>Glu</b>	<b>Ala</b>	<b>Gly</b>	<b>Tyr</b>	<b>Trp</b>	<b>Glu</b>	<b>Tyr</b>	<b>Pro</b>	<b>Gly</b>	<b>Val</b>
	<b>1</b>				<b>5</b>					<b>10</b>			

<210> 26

5 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15 <220>

<223> Ac N-term

<220>

20 <221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

25 <223> Tbg

<220>

<221> MOD\_RES

30 <222> (10)..(10)

<223> Phg

35 <220>

<221> MOD\_RES

<222> (11)..(11)

40 <223> Nvl

<220>

45 <223> NH2 C-term

<400> 26

	<b>Tyr</b>	<b>Glu</b>	<b>Asn</b>	<b>Gly</b>	<b>Tyr</b>	<b>Trp</b>	<b>Glu</b>	<b>Tyr</b>	<b>Pro</b>	<b>Gly</b>	<b>Val</b>
	<b>1</b>				<b>5</b>					<b>10</b>	

50 <210> 27

<211> 14

55 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

60 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<220>

ES 2 750 556 T3

<223> Ac N-term  
<220>  
5 <221> MOD\_RES  
<222> (1)..(2)  
10 <223> Nvl  
<220>  
<221> MOD\_RES  
15 <222> (6)..(6)  
<223> Tbg  
20 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
25 <223> 7-azatriptófano  
<220>  
30 <221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Chg  
35 <220>  
<221> MOD\_RES  
40 <222> (13)..(13)  
<223> Nvl  
<220>  
45 <223> (PEG2000)NH2 C-term  
<400> 27  
**Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val Lys**  
50 **1 5 10**  
<210> 28  
<211> 11  
55 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
60 <220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
<220>  
65

<223> Ac N-term  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (6)..(6)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 25 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 30 <400> 28  
**Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro**  
**1                      5                      10**  
 35 <210> 29  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 45 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 65 <223> 7-azatriptófano

<220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Chg  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 15 <223> Nvl  
 <220>  
 20 <223> NH2 C-term  
 <400> 29  
 Val Ser Tyr Glu Asn Ala Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 25 1 5 10  
 <210> 30  
 <211> 13  
 30 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 35 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 40 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 55 <223> Tbg  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 7-azatriptófano  
 65

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (12)..(12)  
 <223> Chg  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 15 <223> Nvl  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 20 <400> 30  
**Val Ser Tyr Glu Asn Gly Ala Trp Glu Tyr Pro Gly Val**  
**1                                  5                                  10**  
 25 <210> 31  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 35 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 40 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 50 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 55 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 60 <222> (3)..(3)  
 <223> Phg  
 65 <220>

ES 2 750 556 T3

<221> MOD\_RES  
5 <222> (5)..(5)  
<223> 7-azatriptófano  
<220>  
10 <221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> (N-Me)Ser  
15 <220>  
<221> MOD\_RES  
20 <222> (11)..(11)  
<223> Nvl  
<220>  
25 <223> NH2 C-term  
<400> 31  
**Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val Pro**  
30 **1 5 10**  
<210> 32  
<211> 13  
35 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
40 <220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
<220>  
45 <223> Ac N-term  
<220>  
50 <221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Nvl  
55 <220>  
<221> MOD\_RES  
60 <222> (6)..(6)  
<223> Tbg  
<220>  
65

<221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 5 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (12)..(12)  
 <223> Chg  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 20 <223> Nvl  
 <220>  
 25 <223> NH2 C-term  
 <400> 32  
 Val Ser Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Ala Gly Val  
 1 5 10  
 30 <210> 33  
 <211> 13  
 35 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 45 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 60 <223> Tbg  
 <220>  
 65 <221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)  
 <223> 7-azatriptófano  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (13)..(13)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 15 <223> NH2 C-term  
 <400> 33  
 Val Ser Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Ala Val  
 20 1 5 10  
 <210> 34  
 <211> 11  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 35 <223> Ac N-term  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 45 <220>  
 <221> misc\_feature  
 50 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 60 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65

<222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 10 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 20 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 25 <400> 34  
 Val Cys Gly Ala Trp Glu Tyr Ser His Cys Val  
 1 5 10  
 <210> 35  
 30 <211> 11  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 40 <220>  
 <223> Ac N-term  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 50 <223> Nvl  
 <220>  
 55 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 60 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (3)..(3)

<223> Phg

<220>

5 <221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

10 <223> 7-azatriptófano

<220>

<221> MOD\_RES

15 <222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

20 <220>

<221> MOD\_RES

<222> (11)..(11)

25 <223> Nvl

<220>

30 <223> NH2 C-term

<400> 35

	<b>Val</b>	<b>Cys</b>	<b>Gly</b>	<b>Thr</b>	<b>Trp</b>	<b>Glu</b>	<b>Tyr</b>	<b>Ser</b>	<b>Ala</b>	<b>Cys</b>	<b>Val</b>
	1				5					10	

35 <210> 36

<211> 11

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<220>

50 <223> Ac N-term

<220>

<221> MOD\_RES

55 <222> (1)..(1)

<223> Nvl

60 <220>

<221> misc\_feature

<222> (2)..(10)

65



<220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Tbg  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 15 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Chg  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (13)..(13)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 35 <223> NH2 C-term  
 <400> 37  
 Val Ser Tyr Ala Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 40 1 5 10  
 <210> 38  
 <211> 11  
 45 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 50 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 55 <223> Ac N-term  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 65

<220>  
 <221> misc\_feature  
 5 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 15 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 30 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 35 <223> NH2 C-term  
 <400> 38  
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Ala  
 40 1 5 10  
 <210> 39  
 <211> 11  
 45 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 50 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 55 <223> Ac N-term  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 65 <220>

<221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 5 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Phg  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 30 <223> (N-Me)Ala  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 40 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 <400> 39  
 45 **Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ala His Cys Val**  
**1 5 10**  
 <210> 40  
 50 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 55 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 60 <220>  
 <223> Ac N-term  
 <220>  
 65

<221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(2)  
 5 <223> Nvl  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (6)..(6)  
 <223> Tbg  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 20 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Chg  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 40 <223> (BODIPY-TMR-X)NH2 C-term  
 <400> 40  
 Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val Lys  
 45 1 5 10  
 <210> 41  
 <211> 11  
 50 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 55 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 60 <223> Ac N-term  
 <220>  
 65 <221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 5 <220>  
 <221> misc\_feature  
 10 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 20 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 35 <223> Tyr(OMe)  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 55 <223> NH2 C-term  
 <400> 41  
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val  
 60 1 5 10  
 <210> 42  
 <211> 10  
 65

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 5 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 10 <223> Ac N-term  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 20 <220>  
 <221> misc\_feature  
 25 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 35 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 50 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 55 <223> NH2 C-term  
 <400> 42  
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys  
 1 5 10  
 60 <210> 43  
 <211> 11  
 65 <212> PRT

<213> Secuencia artificial  
 <220>  
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 10 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 20 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 25 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Phg  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 45 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 50 <223> Nvl  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 55 <400> 43  
**Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Pro His Cys Val**  
**1 5 10**  
 60 <210> 44  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 65

<213> Secuencia artificial  
 <220>  
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 20 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 25 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (3)..(3)  
 <223> Phg  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 40 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 45 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> (4-F)Phe  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 65 <223> Nvl

<220>  
 <223> NH2 C-term  
 5 <400> 44  
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Phe Ser His Cys Val  
 1 5 10  
 <210> 45  
 10 <211> 13  
 <212> PRT  
 15 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 20 <220>  
 <223> Ac N-term  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(2)  
 30 <223> Nvl  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> Tbg  
 40 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Trp  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 55 <223> Chg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 60 <222> (13)..(13)  
 <223> Nvl  
 65 <220>

ES 2 750 556 T3

<223> NH2 C-term  
<400> 45  
5 Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
1 5 10  
<210> 46  
10 <211> 11  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
15 <220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
20 <220>  
<223> Ac N-term  
<220>  
25 <221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
30 <223> Nvl  
<220>  
<221> misc\_feature  
35 <222> (2)..(10)  
<223> Resto de puente entre residuos  
40 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
45 <223> Phg  
<220>  
50 <221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> (N-Me)Ser  
55 <220>  
<221> MOD\_RES  
60 <222> (11)..(11)  
<223> Nvl  
<220>  
65

<223> NH2 C-term  
 <400> 46  
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val  
 5 1 5 10  
 <210> 47  
 <211> 13  
 10 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 20 <223> PEG2000 N-term  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(2)  
 <223> Nvl  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (6) .. (6)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 45 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (12)..(12)  
 <223> Phg  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 60 <223> Nvl  
 <220>  
 65 <223> NH2 C-term

ES 2 750 556 T3

<400> 47  
Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
1 5 10  
5 <210> 48  
<211> 11  
10 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
15 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
<220>  
20 <223> Ac N-term  
<220>  
<221> MOD\_RES  
25 <222> (1)..(1)  
<223> Nvl  
30 <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (2)..(10)  
35 <223> Resto de puente entre residuos  
<220>  
40 <221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Phg  
45 <220>  
<221> MOD\_RES  
50 <222> (5)..(5)  
<223> 7-azatriptófano  
<220>  
55 <221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
60 <223> (N-Me)Ser  
<220>  
<221> MOD\_RES  
65

<222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 5 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 <400> 48  
 10 Val Cys Gly Thr Trp Glu Phe Ser Ala Cys Val  
 1 5 10  
 <210> 49  
 15 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 25 <220>  
 <223> Ac N-term  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(2)  
 35 <223> Nvl  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (6) .. (6)  
 <223> Tbg  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 50 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> (N-Me)Phg  
 60 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220>

5 <223> NH2 C-term

<400> 49

10 **Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val**  
**1 5 10**

<210> 50

<211> 12

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<220>

25 <221> misc\_feature

<222> (2)..(7)

30 <223> Resto de puente entre residuos

<220>

<223> NH2 C-term

35 <400> 50

**Met Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu**  
**1 5 10**

40 <210> 51

<211> 11

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<220>

<223> Ac N-term

55 <220>

<221> MOD\_RES

60 <222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220>  
 <221> misc\_feature  
 5 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 15 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 30 <223> Nvl  
 <220>  
 35 <223> NH2 C-term  
 <400> 51  
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Pro His Cys Val  
 40 1 5 10  
 <210> 52  
 <211> 10  
 45 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 55 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 60 <222> (3)..(3)  
 <223> Tbg  
 65 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 5 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 15 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (10)..(10)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 25 <223> NH2 C-term  
 <400> 52  
 Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 30 1 5 10  
 <210> 53  
 <211> 11  
 35 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 45 <223> Ac N-term  
 <220>  
 50 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 60 <222> (3)..(3)  
 <223> Phg  
 <220>  
 65

<221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 5 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 20 <223> Nvl  
 <220>  
 25 <223> NH2 C-term  
 <400> 53  
**Ala Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val**  
**1                                    5                                    10**  
 30 <210> 54  
 <211> 14  
 35 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 45 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 55 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(14)  
 60 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 65 <221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)  
 <223> Tbg  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (8)..(8)  
 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 20 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (13)..(13)  
 <223> Nvl  
 30 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 <400> 54  
 35 **Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val Cys**  
**1                                5                                10**  
 <210> 55  
 40 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 45 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 50 <220>  
 <223> Ac N-term  
 <220>  
 55 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(9)  
 60 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65



<223> Nvl  
 <220>  
 5 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 10 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (2)..(2)  
 <223> HomoCys  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 25 <223> Phg  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 45 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 50 <223> Nvl  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 55 <400> 56  
**Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val**  
**1 5 10**  
 60 <210> 57  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 65

<213> Secuencia artificial  
 <220>  
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 25 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (8)..(8)  
 <223> 7-azatriptófano  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 40 <223> Chg  
 <220>  
 45 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Nvl  
 50 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 55 <400> 57  
 Val Ser Ala Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10  
 <210> 58  
 60 <211> 13  
 <212> PRT  
 65 <213> Secuencia artificial

<220>  
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(2)  
 15 <223> Nvl  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> (N-Me)Glu  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (6)..(6)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 40 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (12)..(12)  
 <223> Chg  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 55 <223> Nvl  
 <220>  
 60 <223> NH2 C-term  
 <400> 58  
 Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10  
 65

ES 2 750 556 T3

<210> 59  
<211> 11  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
10 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
<220>  
15 <223> Ac N-term  
<220>  
<221> MOD\_RES  
20 <222> (4)..(4)  
<223> Tbg  
25 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
30 <223> (1-Me)Trp  
<220>  
35 <221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> Phg  
40 <220>  
<221> MOD\_RES  
45 <222> (11)..(11)  
<223> Nvl  
<220>  
50 <223> NH2 C-term  
<400> 59  
**Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val**  
55 **1 5 10**  
<210> 60  
<211> 13  
60 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
65 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<220>

5 <223> Ac N-term

<220>

10 <221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

15 <220>

<221> MOD\_RES

20 <222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220>

25 <221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

30 <223> 7-azatriptófano

<220>

<221> MOD\_RES

35 <222> (12)..(12)

<223> Phg

40 <220>

<221> MOD\_RES

<222> (13)..(13)

45 <223> Tbg

<220>

50 <223> NH2 C-term

<400> 60

**Val Cys Tyr Asn Asn Gly Glu Trp Glu Cys Pro Gly Gly**

55 **1 5 10**

<210> 61

<211> 11

60 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

65

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 5 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 15 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 20 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Phg  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 45 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 55 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 <400> 61  
 60 **Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val**  
**1 5 10**  
 <210> 62  
 65 <211> 13

ES 2 750 556 T3

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
5 <220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
10 <220>  
<223> Ac N-term  
<220>  
15 <221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
20 <223> Nvl  
<220>  
<221> MOD\_RES  
25 <222> (6)..(6)  
<223> Tbg  
30 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
35 <223> 7-azatriptófano  
<220>  
40 <221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Chg  
45 <220>  
<221> MOD\_RES  
50 <222> (13)..(13)  
<223> Nvl  
<220>  
55 <223> NH2 C-term  
<400> 62  
60 Val Ser Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Ala Pro Gly Val  
1 5 10  
<210> 63  
<211> 9  
65

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 5 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 10 <223> Ac N-term  
 <220>  
 15 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(9)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (2)..(2)  
 <223> Phg  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 35 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (7)..(7)  
 <223> (N-Me)Ser  
 45 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 <400> 63  
 50 **Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys**  
**1 5**  
 <210> 64  
 55 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 60 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 65 <220>

ES 2 750 556 T3

<223> Ac N-term  
<220>  
5 <221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
10 <223> Nvl  
<220>  
<221> MOD\_RES  
15 <222> (6)..(6)  
<223> Tbg  
20 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
25 <223> 7-azatriptófano  
<220>  
30 <221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Chg  
35 <220>  
<221> MOD\_RES  
40 <222> (13)..(13)  
<223> Nvl  
<220>  
45 <223> NH2 C-term  
<400> 64  
**Val Ser Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Ala Tyr Pro Gly Val**  
50 **1 5 10**  
<210> 65  
<211> 11  
55 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
60 <220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
<220>  
65

ES 2 750 556 T3

<223> Ac N-term  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 10 <220>  
 <221> misc\_feature  
 15 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 25 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 40 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 45 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> HomoCys  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 60 <223> NH2 C-term  
 <400> 65  
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val  
 65 1 5 10

<210> 66  
 <211> 11  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 10 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 15 <223> Ac N-term  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 25 <220>  
 <221> misc\_feature  
 30 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 40 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 55 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> HomoCys  
 65 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 5 <223> Nvl  
 <220>  
 10 <223> NH2 C-term  
 <400> 66  
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val  
 15 1 5 10  
 <210> 67  
 <211> 11  
 20 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 30 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 40 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 45 <223> Phg  
 <220>  
 50 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 60 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 65

<221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 5 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 15 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 <400> 67  
 20 Val Thr Gly Cys Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val  
 1 5 10  
 <210> 68  
 25 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 35 <220>  
 <223> Ac N-term  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 45 <223> Nle  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 50 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 60 <223> Phg  
 <220>  
 65 <221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)  
<223> 7-azatriptófano  
5 <220>  
<221> MOD\_RES  
10 <222> (8)..(8)  
<223> (N-Me)Ser  
<220>  
15 <221> MOD\_RES  
<222> (11)..(11)  
20 <223> Nvl  
<220>  
<223> NH2 C-term  
25 <400> 68  
**Leu Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val**  
**1                          5                                  10**  
30 <210> 69  
<211> 12  
<212> PRT  
35 <213> Secuencia artificial  
<220>  
40 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
<220>  
<223> Ac N-term  
45 <220>  
<221> MOD\_RES  
50 <222> (2)..(2)  
<223> Nvl  
<220>  
55 <221> misc\_feature  
<222> (3)..(11)  
60 <223> Resto de puente entre residuos  
<220>  
<221> MOD\_RES  
65

<222> (4)..(4)  
 <223> Phg  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 10 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> (N-Me)Ser  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (12)..(12)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 30 <223> NH2 C-term  
 <400> 69  
 Tyr Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val  
 35 1 5 10  
 <210> 70  
 <211> 11  
 40 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 45 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 50 <223> Ac N-term  
 <220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 60 <220>  
 <221> misc\_feature  
 65 <222> (2)..(10)

<223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 10 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 25 <223> (3-Cl-Phe)  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 45 <223> NH2 C-term  
 <400> 70  
**Val Cys Gly Thr Trp Glu Phe Ser Ala Cys Val**  
 50 **1 5 10**  
 <210> 71  
 <211> 13  
 55 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 60 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 65

<223> Ac N-term  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 10 <220>  
 <221> misc\_feature  
 15 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (6) .. (6)  
 25 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (8)..(8)  
 <223> 7-azatriptófano  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 40 <223> Phg  
 <220>  
 45 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Nvl  
 50 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 55 <400> 71  
 Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Cys Pro Gly Val  
 1 5 10  
 <210> 72  
 60 <211> 9  
 <212> PRT  
 65 <213> Secuencia artificial

<220>  
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 15 <223> Tbg  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> 7-azatriptófano  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (8)..(8)  
 <223> Phg  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 40 <223> Nvl  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 45 <400> 72  
**Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val**  
**1 5**  
 50 <210> 73  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 55 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 60 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 65

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (1)..(1)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 15 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (7)..(7)  
 <223> Phg  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 30 <223> Nvl  
 <220>  
 35 <223> NH2 C-term  
 <400> 73  
 Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5  
 40 <210> 74  
 <211> 11  
 45 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 55 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 60 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 65 <220>

<221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 5 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 30 <223> Nvl  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 35 <400> 74  
**Val Cys Ala Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val**  
**1                      5                      10**  
 40 <210> 75  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 45 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 60 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 65

<221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 5 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (3)..(3)  
 <223> Chg  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 20 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 40 <223> NH2 C-term  
 <400> 75  
**Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val**  
 45 **1 5 10**  
 <210> 76  
 <211> 13  
 50 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 55 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 60 <223> Ac N-term  
 <220>  
 65 <221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
<223> Nvl  
5 <220>  
<221> MOD\_RES  
10 <222> (6) .. (6)  
<223> Tbg  
<220>  
15 <221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
20 <223> Chg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
25 <222> (13)..(13)  
<223> Nvl  
30 <220>  
<223> NH2 C-term  
<400> 76  
35 **Val Ser Tyr Glu Asn Gly Tyr Ala Glu Tyr Pro Gly Val**  
**1 5 10**  
<210> 77  
40 <211> 13  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
45 <220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
50 <220>  
<223> Ac N-term  
<220>  
55 <221> MOD\_RES  
<222> (1) .. (2)  
60 <223> Nvl  
<220>  
<221> MOD\_RES  
65

<222> (6) .. (6)  
 <223> Tbg  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 10 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> (N-Me)Tyr  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (12)..(12)  
 <223> Chg  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 35 <223> Nvl  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 40 <400> 77  
 Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10  
 45 <210> 78  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 50 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 55 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 60 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (1)..(1)

ES 2 750 556 T3

<223> Nvl  
<220>  
5 <221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
10 <223> Phg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
15 <222> (5)..(5)  
<223> 7-azatriptófano  
20 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
25 <223> (N-Me)Ser  
<220>  
30 <221> MOD\_RES  
<222> (11)..(11)  
<223> Nvl  
35 <220>  
<221> MOD\_RES  
40 <222> (13)..(13)  
<223> Nvl  
<220>  
45 <223> NH2 C-term  
<400> 78  
**Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val Pro Val**  
50 **1 5 10**  
<210> 79  
<211> 9  
55 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
60 <220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
<220>  
65

<223> Ac N-term  
 <220>  
 5 <221> misc\_feature  
 <222> (1) .. (9)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (2)..(2)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 25 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (7)..(7)  
 <223> (N-Me)Ser  
 35 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 <400> 79  
 40 **Cys Gly Tyr Trp Glu Tyr Ser His Cys**  
**1 5**  
 <210> 80  
 45 <211> 11  
 <212> PRT  
 50 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 55 <220>  
 <223> Ac N-term  
 60 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 65 <223> Chg

<220>  
 <221> misc\_feature  
 5 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 15 <223> Phg  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 40 <223> Nvl  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 45 <400> 80  
**Gly Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val**  
**1 5 10**  
 50 <210> 81  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 55 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 60 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 65

<220>  
 <221> misc\_feature  
 5 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 15 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 30 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 40 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 45 <400> 81  
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val  
 1 5 10  
 <210> 82  
 50 <211> 11  
 <212> PRT  
 55 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 60 <220>  
 <223> Ac N-term  
 65 <220>

<221> MOD\_RES  
 5 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 10 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 15 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (3)..(3)  
 <223> (2-OMe)Phg  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 30 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 40 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 45 <223> Nvl  
 <220>  
 50 <223> NH2 C-term  
 <400> 82  
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val  
 55 1 5 10  
 <210> 83  
 <211> 11  
 60 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 65

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 5 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 20 <223> HomoCys  
 <220>  
 25 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (3)..(3)  
 <223> Phg  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 45 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 60 <223> Nvl  
 <220>  
 65 <223> NH2 C-term

<400> 83

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val  
 1                    5                    10

5 <210> 84

<211> 11

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<220>

<223> Ac N-term

20 <220>

<221> MOD\_RES

25 <222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220>

30 <221> misc\_feature

<222> (2)..(10)

35 <223> Resto de puente entre residuos

<220>

<221> MOD\_RES

40 <222> (3)..(3)

<223> Phg

45 <220>

<221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

50 <223> 7-azatriptófano

<220>

55 <221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

60 <220>

<221> MOD\_RES

65 <222> (9)..(9)

<223> D-Ala  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 10 <223> Nvl  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 15 <400> 84  
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val  
 1 5 10  
 20 <210> 85  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 25 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 30 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 45 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 50 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (3)..(3)  
 <223> Phg  
 60 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 65



<220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 15 <223> Nvl  
 <220>  
 20 <223> NH2 C-term  
 <400> 86  
 Val Cys Gly Thr Trp Ala Tyr Ser His Cys Val  
 25 1 5 10  
 <210> 87  
 <211> 11  
 30 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 35 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 40 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 50 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 55 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Phg  
 65

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 15 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 25 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 <400> 87  
 30 **Val Cys Gly Thr Trp Glu Ala Ser His Cys Val**  
**1 5 10**  
 <210> 88  
 35 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 45 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(7)  
 50 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 55 <223> NH2 C-term  
 <400> 88  
**Met Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp**  
**1 5 10**  
 60 <210> 89  
 <211> 10

<212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 10 <220>  
 <223> Ac N-term  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 20 <223> Nvl  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 25 <222> (2)..(9)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 35 <223> Phg  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 60 <223> Nvl  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 65 <400> 89

	Val	Cys	Gly	Thr	Trp	Glu	Tyr	Ser	Cys	Val
	1				5					10
5	<210>	90								
	<211>	11								
	<212>	PRT								
10	<213>	Secuencia artificial								
	<220>									
15	<223>	Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético								
	<220>									
	<223>	heptanoílo N-term								
20	<220>									
	<221>	MOD_RES								
	<222>	(1)..(1)								
25	<223>	Nvl								
	<220>									
30	<221>	misc_feature								
	<222>	(2)..(10)								
	<223>	Resto de puente entre residuos								
35	<220>									
	<221>	MOD_RES								
40	<222>	(3)..(3)								
	<223>	Phg								
	<220>									
45	<221>	MOD_RES								
	<222>	(5)..(5)								
50	<223>	7-azatriptófano								
	<220>									
	<221>	MOD_RES								
55	<222>	(8)..(8)								
	<223>	(N-Me)Ser								
60	<220>									
	<221>	MOD_RES								
	<222>	(11)..(11)								
65										

<223> Nvl  
 <220>  
 5 <223> NH2 C-term  
 <400> 90  
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val  
 1 5 10  
 10 <210> 91  
 <211> 14  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 25 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 35 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(13)  
 40 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 45 <221> MOD\_RES  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> Tbg  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (8)..(8)  
 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (12) .. (12)  
 65 <223> Chg

<220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Nvl  
 10 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 <400> 91  
 15  
 Val Ser Tyr Glu Cys Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Cys Val  
 1 5 10  
 <210> 92  
 20 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 25 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 30 <220>  
 <223> Ac N-term  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 40 <223> Nvl  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 45 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 55 <223> Phg  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 65

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 10 <223> NH2 C-term  
 <400> 92  
 15 Val Cys Gly Thr Phe Glu Tyr Ser Ala Cys Val  
 1 5 10  
 <210> 93  
 20 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 25 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 30 <220>  
 <223> Ac N-term  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 40 <223> Nvl  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 45 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 55 <223> Phg  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 65 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 5 <223> (Homo)Phe  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 25 <223> NH2 C-term  
 <400> 93  
**Val Cys Gly Thr Trp Glu Phe Ser Ala Cys Val**  
 30 **1 5 10**  
 <210> 94  
 <211> 11  
 35 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 45 <223> Ac N-term  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 55 <220>  
 <221> misc\_feature  
 60 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 65

<221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 5 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (4)..(4)  
 <223> Aib  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 20 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 40 <223> NH2 C-term  
 <400> 94  
 Val Cys Gly Xaa Trp Glu Tyr Ser His Cys Val  
 45 1 5 10  
 <210> 95  
 <211> 11  
 50 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 55 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 60 <223> Ac N-term  
 <220>  
 65 <221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 5 <220>  
 <221> misc\_feature  
 10 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 20 <223> Tiq  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 35 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 45 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 50 <400> 95  
 Val Cys Xaa Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val  
 1 5 10  
 <210> 96  
 55 <211> 11  
 <212> PRT  
 60 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 65

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 10 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(11)  
 15 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (4)..(4)  
 <223> (N-Me)Ser  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 30 <223> Phg  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> 4-F-(N-Me)Phe  
 40 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (7)..(7)  
 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 55 <223> [4-F-(N-Me)Phe]  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 60 <400> 96  
 Val Cys Tyr Ser Gly Phe Ser His Phe Gly Cys  
 1 5 10  
 65 <210> 97

<211> 11  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 30 <223> HomoCys  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 35 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 40 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 45 <223> Phg  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 60 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 65 <221> MOD\_RES

<222> (10)..(10)  
 5 <223> HomoCys  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 15 <223> NH2 C-term  
 <400> 97  
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val  
 20 1 5 10  
 <210> 98  
 <211> 11  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 35 <223> Ac N-term  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (2) .. (2)  
 <223> HomoCys  
 <220>  
 55 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 60 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65



<223> Nvl  
 <220>  
 5 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 10 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (6) .. (6)  
 <223> Tbg  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 25 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (12) .. (12)  
 <223> Phg  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (13)..(13)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 45 <223> NH2 C-term  
 <400> 99  
**Val Cys Tyr Asn Asn Gly Glu Trp Glu Cys Pro Gly Gly**  
 50 **1 5 10**  
 <210> 100  
 <211> 11  
 55 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 60 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 65

ES 2 750 556 T3

<223> Ac N-term  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 10 <220>  
 <221> misc\_feature  
 15 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 25 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (4)..(4)  
 <223> D-Ala  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 40 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 45 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 60 <223> NH2 C-term  
 <400> 100  
 Val Cys Gly Ala Trp Glu Tyr Ser His Cys Val  
 65 1 5 10

<210> 101  
 <211> 13  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 10 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 15 <223> Ac N-term  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 25 <220>  
 <221> misc\_feature  
 30 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 40 <223> (N-Me)Gly  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (6)..(6)  
 <223> Tbg  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 55 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 65 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 5 <223> Nvl  
 <220>  
 10 <223> NH2 C-term  
 <400> 101  
 Val Cys Tyr Glu Gly Gly Tyr Trp Glu Cys Val Pro Val  
 15 1 5 10  
 <210> 102  
 <211> 13  
 20 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 30 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 40 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(13)  
 45 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> (N-Me)Gly  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 60 <222> (6)..(6)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 65

<221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 5 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (10)..(11)  
 <223> Nvl  
 15 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 <400> 102  
 20 Val Cys Tyr Glu Gly Gly Tyr Trp Glu Val Val Pro Cys  
 1 5 10  
 <210> 103  
 25 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 35 <220>  
 <223> Ac N-term  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 45 <223> Nvl  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 50 <222> (2)..(8)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 60 <223> Tbg  
 <220>  
 65 <221> MOD\_RES

<222> (12)..(12)  
 <223> Phg  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (13)..(13)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 15 <223> NH2 C-term  
 <400> 103  
 Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Cys Glu Tyr Pro Gly Val  
 20 1 5 10  
 <210> 104  
 <211> 13  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 35 <223> Ac N-term  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Phg  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (6)..(6)  
 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 60 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65

<222> (9)..(9)  
 <223> Nvl  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 10 <223> Nvl  
 <220>  
 15 <223> NH2 C-term  
 <400> 104  
 Tyr Pro Tyr Cys Gly Trp Gly Glu Val Asn Tyr Val Glu  
 1 5 10  
 20 <210> 105  
 <211> 13  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 30 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 35 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 45 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 50 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Phg  
 60 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (5)..(5)

<223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 10 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 25 <223> Nvl  
 <400> 105  
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val Pro Val  
 30 1 5 10  
 <210> 106  
 <211> 11  
 35 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 45 <223> Ac N-term  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 55 <220>  
 <221> misc\_feature  
 60 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 65

<221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 5 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 20 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 30 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 35 <400> 106  

Val	Cys	Gly	Thr	Trp	Glu	Tyr	Ser	His	Cys	Val
1				5					10	

 <210> 107  
 40 <211> 10  
 <212> PRT  
 45 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 50 <220>  
 <221> misc\_feature  
 55 <222> (2) .. (7)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 60 <223> NH2 C-term  
 <400> 107

**Met Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr**  
**1 5 10**  
 <210> 108  
 5 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 10 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 15 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (2) .. (7)  
 20 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 25 <223> NH2 C-term  
 <400> 108  
**Met Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val**  
**1 5**  
 30 <210> 109  
 <211> 7  
 35 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 45 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(7)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 50 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 55 <400> 109  
**Met Cys Val Glu Arg Phe Cys**  
**1 5**  
 60 <210> 110  
 <211> 11

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 5 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 15 <223> Nvl  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 20 <222> (2)..(11)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 30 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Phg  
 40 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (6) .. (6)  
 <223> [4-F-(N-Me)Phe]  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 55 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 60 <222> (9)..(9)  
 <223> [4-F-(N-Me)Phe]  
 65 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 5 <223> (N-Me)Gly  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 10 <400> 110  
**Val Cys Tyr Ser Gly Phe Ser His Phe Gly Cys**  
**1                    5                                    10**  
 15 <210> 111  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 20 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 35 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(9)  
 40 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 45 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Tbg  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (5)..(5)  
 <223> Phg  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 65 <223> (N-Me)Gly

<220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Phg  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 15 <223> (N-Me)Ala  
 <220>  
 20 <223> NH2 C-term  
 <400> 111  
 Val Cys Tyr Gly Gly Asn Gly Leu Cys Gly Ala  
 1 5 10  
 25 <210> 112  
 <211> 11  
 30 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 35 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 40 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(11)  
 <223> Péptido bicíclico  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 60 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65

<222> (6)..(6)  
 <223> Phg  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 10 <223> Tbg  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> (N-Me)Ser  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (11)..(11)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 30 <223> NH2 C-term  
 <400> 112  
 Val Cys Cys Asn Gly Gly Cys Gly Ser Cys Gly  
 35 1 5 10  
 <210> 113  
 <211> 5  
 40 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 45 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 50 <223> Ac N-term  
 <220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Tbg  
 60 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (3)..(3)

<223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 5 <223> NH2 C-term  
 <400> 113  
**Gly Tyr Trp Glu Tyr**  
 10 **1 5**  
 <210> 114  
 <211> 5  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 25 <223> Ac N-term  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> 7-azatriptófano  
 35 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 40 <400> 114  
**Tyr Trp Glu Tyr Pro**  
**1 5**  
 <210> 115  
 45 <211> 11  
 <212> PRT  
 50 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 55 <220>  
 <223> Ac N-term  
 60 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)  
 <223> Tbg  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 10 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> (N-Me)Glu  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (10)..(10)  
 <223> Phg  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 35 <223> Nvl  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 40 <400> 115  
 Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10  
 45 <210> 116  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 50 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 55 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> heptanoílo N-term  
 60 <220>  
 <221> misc\_feature  
 65 <222> (1)..(9)

<223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 10 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (4)..(4)  
 <223> 7-azatriptófano  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 25 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Nvl  
 35 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 40 <400> 116  
 Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val  
 1                      5                      10  
 <210> 117  
 45 <211> 11  
 <212> PRT  
 50 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 55 <220>  
 <223> Ac N-term  
 60 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 65

<223> Nvl  
 <220>  
 5 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (3)..(3)  
 <223> Phg  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 25 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 35 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 <400> 117  
 40 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val  
 1 5 10  
 <210> 118  
 45 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 50 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 55 <220>  
 <223> Ac N-term  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 65 <223> Nvl



<220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 10 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 15 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 30 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 40 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 45 <400> 119  
**Val Cys Phe Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val**  
**1 5 10**  
 <210> 120  
 50 <211> 11  
 <212> PRT  
 55 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 60 <220>  
 <223> Ac N-term  
 65 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 5 <223> Nvl  
 <220>  
 10 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (3)..(3)  
 <223> D-Chg  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 30 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 40 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 45 <223> Nvl  
 <220>  
 50 <223> NH2 C-term  
 <400> 120  
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val  
 1 5 10  
 55 <210> 121  
 <211> 11  
 60 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 65

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 5 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (4)..(4)  
 <223> Tbg  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 20 <223> (5-MeO)Trp  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Phg  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 40 <223> NH2 C-term  
 <400> 121  
 Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 45 1 5 10  
 <210> 122  
 <211> 11  
 50 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 55 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 60 <223> Ac N-term  
 <220>  
 65 <221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 5 <220>  
 <221> misc\_feature  
 10 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 20 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 35 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 45 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 50 <400> 122  
 Val Cys Gly Thr Trp Asp Tyr Ser Ala Cys Val  
 1 5 10  
 <210> 123  
 55 <211> 11  
 <212> PRT  
 60 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 65

<220>  
 <223> Ac N-term  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 10 <223> Nvl  
 <220>  
 15 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (3)..(3)  
 <223> Phg  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 35 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 50 <223> Nvl  
 <220>  
 55 <223> NH2 C-term  
 <400> 123  
 Val Cys Gly Thr Trp Gln Tyr Ser Ala Cys Val  
 1 5 10  
 60 <210> 124  
 <211> 11  
 65 <212> PRT

<213> Secuencia artificial  
 <220>  
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 10 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 20 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 25 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Phg  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (5)..(5)  
 <223> 7-azatriptófano  
 <220>  
 45 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 50 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 60 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 <400> 124  
 65

	Val	Cys	Gly	Thr	Trp	Asn	Tyr	Ser	Ala	Cys	Val
	1				5					10	
5											
10											
15											
20											
25											
30											
35											
40											
45											
50											
55											
60											
65											

<220>

<223> NH2 C-term

5 <400> 125

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Gly Cys Val  
 1                   5                   10

10 <210> 126

<211> 11

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<220>

<223> Ac N-term

25 <220>

<221> MOD\_RES

30 <222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220>

35 <221> misc\_feature

<222> (2)..(10)

40 <223> Resto de puente entre residuos

<220>

<221> MOD\_RES

45 <222> (3)..(3)

<223> Phg

50 <220>

<221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

55 <223> 1-Me-Trp

<220>

60 <221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

65

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 10 <223> NH2 C-term  
 <400> 126  
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val  
 15 1 5 10  
 <210> 127  
 <211> 11  
 20 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 25 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 30 <223> Ac N-term  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Tbg  
 40 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (6)..(6)  
 <223> D-Trp  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 55 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 60 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 65 <220>

<223> NH2 C-term

<400> 127

5     **Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val**  
       **1                  5                          10**

<210> 128

10    <211> 10

      <212> PRT

      <213> Secuencia artificial

15    <220>

      <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

20    <220>

      <223> Ac N-term

      <220>

25    <221> MOD\_RES

      <222> (5)..(5)

30    <223> D-Trp

      <220>

      <221> MOD\_RES

35    <222> (9)..(9)

      <223> Phg

40    <220>

      <221> MOD\_RES

      <222> (10)..(10)

45    <223> Nvl

      <220>

50    <223> NH2 C-term

      <400> 128

**Tyr Glu Asn Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val**  
       **1                  5                          10**

55    <210> 129

      <211> 11

60    <212> PRT

      <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

5 <220>  
 <223> Ac N-term

10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)

15 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES

20 <222> (6)..(6)  
 <223> 7-azatriptófano

25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)

30 <223> D-Glu  
 <220>

35 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Phg

40 <220>  
 <221> MOD\_RES

45 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 <220>

50 <223> NH2 C-term  
 <400> 129

55 Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10

<210> 130  
 <211> 11

60 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 5 <223> Ac N-term  
 <220>  
 10 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 15 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 20 <400> 130  
**Cys Val Glu Arg Phe Cys Val Tyr Trp Glu Phe**  
**1 5 10**  
 <210> 131  
 25 <211> 9  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 35 <220>  
 <223> Ac N-term  
 40 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 45 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 50 <223> NH2 C-term  
 <400> 131  
**Cys Val Glu Arg Phe Cys Trp Glu Phe**  
**1 5**  
 55 <210> 132  
 <211> 13  
 60 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

5 <220>  
 <223> Ac N-term

10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)

15 <223> Nvl  
 <220>  
 <221> MOD\_RES

20 <222> (6)..(6)  
 <223> Tbg

25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)

30 <223> Phg  
 <220>

35 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Tbg

40 <220>  
 <223> NH2 C-term

45 <400> 132  
 Val Cys Tyr Asn Asn Gly Glu Cys Glu Tyr Pro Gly Gly  
 1 5 10

50 <210> 133  
 <211> 13  
 <212> PRT

55 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

60 <220>  
 <223> Ac N-term

65 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 5 <223> Nvl  
 <220>  
 10 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (6)..(6)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 30 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (13)..(13)  
 <223> Tbg  
 40 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 <400> 133  
 45 **Val Cys Tyr Asn Asn Gly Glu Cys Glu Tyr Pro Gly Gly**  
**1 5 10**  
 <210> 134  
 50 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 55 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 60 <220>  
 <223> Ac N-term  
 <220>  
 65

<221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(2)  
 5 <223> Nvl  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (6)..(6)  
 <223> Tbg  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 20 <223> (N-Me)Tyr  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 7-azatriptófano  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (12)..(12)  
 <223> Chg  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 45 <223> Nvl  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 50 <400> 134  
 Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10  
 55 <210> 135  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 60 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 65 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<220>  
 5 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 15 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(10)  
 20 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (3)..(3)  
 <223> Phg  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 35 <223> Asp(T)  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> (N-Me)Ser  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 55 <223> NH2 C-term  
 <400> 135  
 Val Cys Gly Thr Trp Xaa Tyr Ser His Cys Val  
 60 1 5 10  
 <210> 136  
 <211> 11  
 65

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 5 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 10 <223> Ac N-term  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nvl  
 20 <220>  
 <221> misc\_feature  
 25 <222> (2)..(10)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 35 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (5)..(5)  
 <223> D-Trp  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 50 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Nvl  
 60 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 65 <400> 136

Val	Cys	Gly	Thr	Trp	Glu	Tyr	Ser	His	Cys	Val
1				5					10	
5										
10										
15										
20										
25										
30										
35										
40										
45										
50										
55										
60										
65										

<220>  
 <223> NH2 C-term  
 5 <400> 137  
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val  
 1 5 10  
 10 <210> 138  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 15 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Heptanoílo N-term  
 25 <220>  
 <221> misc\_feature  
 30 <222> (1)..(9)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (2) .. (2)  
 40 <223> D-Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (4)..(4)  
 <223> azaTrp  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 55 <223> (N-Me)Ser  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Nvl  
 65

<220>  
 <223> NH2 C-term

5 <400> 138

**Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val**  
**1 5 10**

<210> 139

10 <211> 12

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

20 <220>

<223> Ac N-term

25 <220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(6)

30 <223> Resto de puente entre residuos

<220>

35 <221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

40 <220>

<223> NH2 C-term

45 <400> 139

**Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Phe**  
**1 5 10**

<210> 140

50 <211> 12

<212> PRT

55 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

60 <220>

<223> Ac N-term

<220>  
 <221> misc\_feature  
 5 <222> (1)..(6)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 15 <223> Tbg  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 25 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 30 <400> 140  
 Cys Gly Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Phe  
 1                    5                    10  
 <210> 141  
 35 <211> 13  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 45 <220>  
 <223> Ac N-term  
 50 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 55 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 60 <223> NH2 C-term  
 <400> 141



<223> azaTrp  
 <220>  
 5 <223> NH2 C-term  
 <400> 143  
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu Tyr Pro  
 10 1 5 10  
 <210> 144  
 <211> 13  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 25 <223> Ac N-term  
 <220>  
 30 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 45 <223> NH2 C-term  
 <400> 144  
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro  
 50 1 5 10  
 <210> 145  
 <211> 15  
 55 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 60 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<220>  
 <223> Ac N-term  
 5 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 10 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 35 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (15)..(15)  
 <223> Nvl  
 45 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 <400> 145  
 50 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 <210> 146  
 55 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 60 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 65 <220>

ES 2 750 556 T3

<223> Ac N-term  
 <220>  
 5 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 10 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 25 <223> azaTrp  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> D-Phg  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (15)..(15)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 45 <223> NH2 C-term  
 <400> 146  
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 50 1 5 10 15  
 <210> 147  
 <211> 12  
 55 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 60 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 65

<223> Ac N-term  
 <220>  
 5 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (2)..(2)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 20 <223> NH2 C-term  
 <400> 147  
 Cys Gly Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu Phe  
 25 1 5 10  
 <210> 148  
 <211> 13  
 30 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 35 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 40 <223> Ac N-term  
 <220>  
 45 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (13)..(13)  
 <223> Propargil-Gly  
 <220>  
 60 <223> NH2 C-term  
 <400> 148

ES 2 750 556 T3

```

Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu Phe Gly
1          5          10
<210> 149
5 <211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
15 <220>
<223> Ac N-term
<220>
20 <221> misc_feature
<222> (1)..(6)
25 <223> Resto de puente entre residuos
<220>
<221> MOD_RES
30 <222> (8)..(8)
<223> Tbg
35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
40 <223> Phg
<220>
45 <221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Nvl
50 <220>
<223> NH2 C-term
55 <400> 149
Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
1          5          10          15
<210> 150
60 <211> 15
<212> PRT

```

ES 2 750 556 T3

<213> Secuencia artificial  
<220>  
5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
<220>  
10 <223> Ac N-term  
<220>  
<221> misc\_feature  
15 <222> (1)..(6)  
<223> Resto de puente entre residuos  
20 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
25 <223> Tbg  
<220>  
30 <221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> D-Phg  
35 <220>  
<221> MOD\_RES  
40 <222> (15)..(15)  
<223> Nvl  
<220>  
45 <223> NH2 C-term  
<400> 150  
**Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val**  
50 **1 5 10 15**  
<210> 151  
<211> 15  
55 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
60 <220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
<220>  
65

ES 2 750 556 T3

<223> Ac N-term  
 <220>  
 5 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 25 <223> azaTrp  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (14)..(14)  
 <223> Phg  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 40 <223> Nvl  
 <220>  
 45 <223> NH2 C-term  
 <400> 151  
 Cys Val Ala Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 50 <210> 152  
 <211> 15  
 55 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 60 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 65 <223> Ac N-term

<220>  
 <221> misc\_feature  
 5 <222> (1)..(6)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 15 <223> Tbg  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (14)..(14)  
 <223> D-Phg  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 40 <223> Nvl  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 45 <400> 152  
 Cys Val Ala Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1                    5                    10                    15  
 50 <210> 153  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 55 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 60 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 65

<220>  
 <221> misc\_feature  
 5 <222> (1)..(6)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 15 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 30 <223> Chg  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Nvl  
 40 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 45 <400> 153  
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 <210> 154  
 50 <211> 15  
 <212> PRT  
 55 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 60 <220>  
 <223> Ac N-term  
 65 <220>

<221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 5 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 30 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (15)..(15)  
 <223> Nvl  
 40 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 <400> 154  
 45 Cys Val Glu Ala Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 <210> 155  
 50 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 55 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 60 <220>  
 <223> Ac N-term  
 <220>  
 65

<221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 5 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 20 <223> azaTrp  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> D-Phg  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (15)..(15)  
 <223> Nvl  
 <220>  
 40 <223> NH2 C-term  
 <400> 155  
 Cys Val Glu Ala Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 45 1 5 10 15  
 <210> 156  
 <211> 15  
 50 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 55 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 60 <223> Ac N-term  
 <220>  
 65 <221> misc\_feature

<222> (1)..(6)  
 5 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 20 <223> azaTrp  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (14)..(14)  
 <223> Phg  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 35 <223> Nvl  
 <220>  
 40 <223> NH2 C-term  
 <400> 156  
 Cys Val Glu Arg Ala Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 45 <210> 157  
 <211> 15  
 50 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 55 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 60 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 65

<222> (1)..(6)  
 <223> Resto de puente entre residuos

5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)

10 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)

20 <223> azaTrp  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)

25 <223> D-Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)

35 <223> Nvl  
 <220>  
 <223> NH2 C-term

40 <400> 157  
 Cys Val Glu Arg Ala Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10 15

45 <210> 158  
 <211> 15  
 <212> PRT

50 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term

60 <220>  
 <221> misc\_feature

65 <222> (1)..(6)

<223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 10 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 25 <223> Phg  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Nvl  
 35 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 40 <400> 158  
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Ala Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1                    5                                    10                                    15  
 <210> 159  
 45 <211> 15  
 <212> PRT  
 50 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 55 <220>  
 <223> Ac N-term  
 60 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 65

<223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 25 <223> D-Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (15)..(15)  
 <223> Nvl  
 35 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 <400> 159  
 40 Cys Val Glu Arg Phe Cys Ala Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 <210> 160  
 45 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 50 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 55 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 60 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 65 <221> MOD\_RES



ES 2 750 556 T3

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (1)..(1)  
 <223> (des-amino)Cys  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 15 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 30 <223> D-Phg  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Nvl  
 40 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 45 <400> 161  
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 <210> 162  
 50 <211> 15  
 <212> PRT  
 55 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 60 <220>  
 <223> Ac N-term  
 65 <220>



<221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 5 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 20 <223> D-Phg  
 <220>  
 25 <223> NH2 C-term  
 <400> 163  
 Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys  
 1 5 10 15  
 30 <210> 164  
 <211> 15  
 35 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 45 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 50 <222> (1)..(6)  
 <223> Cíclico  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 60 <223> Tbg  
 <220>  
 65 <221> MOD\_RES

<222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (14)..(14)  
 <223> Phg  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 20 <223> Nvl  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 25 <400> 164  
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 30 <210> 165  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 45 <220>  
 <221> misc\_feature  
 50 <222> (1)..(6)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 60 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65

<222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 10 <223> Phg  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Lys-C12  
 20 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 25 <400> 165  
 Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys  
 1 5 10 15  
 <210> 166  
 30 <211> 15  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 40 <220>  
 <223> Ac N-term  
 45 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 50 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 60 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (10)..(10)

<223> azaTrp  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 10 <223> Phg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (15)..(15)  
 <223> Lys-C10  
 20 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 <400> 166  
 25 **Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys**  
     **1                    5                            10                            15**  
 <210> 167  
 30 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 35 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 40 <220>  
 <223> Ac N-term  
 <220>  
 45 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 50 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 60 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 65

<223> azaTrp  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Phg  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (15)..(15)  
 <223> Lys-C8  
 <220>  
 20 <223> NH2 C-term  
 <400> 167  
 Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys  
 25 1 5 10 15  
 <210> 168  
 <211> 15  
 30 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 35 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 40 <223> Ac N-term  
 <220>  
 45 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (7)..(7)  
 <223> (alfa-metil)Asp  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 65 <223> Tbg

<220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 15 <223> Chg  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Nvl  
 25 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 30 <400> 168  
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 <210> 169  
 35 <211> 15  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 45 <220>  
 <223> Ac N-term  
 50 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 55 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Asp(T)  
 65

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 15 <223> azaTrp  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (14)..(14)  
 <223> Chg  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 30 <223> Nvl  
 <220>  
 35 <223> NH2 C-term  
 <400> 169  
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Xaa Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 40 1 5 10 15  
 <210> 170  
 <211> 15  
 45 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 55 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 60 <222> (1)..(6)  
 <223> Cíclico  
 65 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 5 <223> Tbg  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (14)..(14)  
 <223> Chg  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 30 <223> Nvl  
 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 35 <400> 170  
**Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val**  
**1 5 10 15**  
 40 <210> 171  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 45 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 55 <220>  
 <221> misc\_feature  
 60 <222> (1)..(6)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 65

<221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 5 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 20 <223> Phg  
 <400> 171  
 Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys  
 25 1 5 10 15  
 <210> 172  
 <211> 15  
 30 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 35 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 40 <223> Ac N-term  
 <220>  
 45 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 65 <223> azaTrp

<220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Phg  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 15 <223> Lys-C12  
 <400> 172  
 Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys  
 20 1 5 10 15  
 <210> 173  
 <211> 15  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 35 <223> Ac N-term  
 <220>  
 40 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (7)..(7)  
 <223> (N-Me)Asp  
 <220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 60 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65

<222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 10 <223> Chg  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Nvl  
 20 <220>  
 <223> NH2 C-term  
 25 <400> 173  
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 <210> 174  
 30 <211> 15  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 40 <220>  
 <223> Ac N-term  
 45 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 50 <223> Cíclico  
 <220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 60 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (10)..(10)

<223> azaTrp  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 10 <223> Chg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (15)..(15)  
 <223> Nvl  
 20 <400> 174  
 Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 <210> 175  
 25 <211> 15  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 35 <220>  
 <223> Ac N-term  
 40 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 45 <223> Cíclico  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Asp(T)  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 60 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 65

<221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 5 <223> azaTrp  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (14)..(14)  
 <223> Chg  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 20 <223> Nvl  
 <400> 175  
 Lys Val Glu Arg Phe Asp Xaa Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 25 1 5 10 15  
 <210> 176  
 <211> 15  
 30 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 35 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 40 <223> Ac N-term  
 <220>  
 45 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 <223> Cíclico  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 65 <223> azaTrp

<220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Chg  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 15 <223> B20  
 <400> 176  
 20 **Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys**  
**1 5 10 15**  
 <210> 177  
 <211> 15  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 35 <223> Ac N-term  
 <220>  
 40 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 <223> Cíclico  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (7)..(7)  
 <223> (N-Me)Asp  
 <220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 60 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65



<221> MOD\_RES  
 5 <222> (14)..(14)  
 <223> Chg  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 15 <223> Nvl  
 <400> 178  
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Trp Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 20 <210> 179  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 25 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 30 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 35 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 40 <222> (1)..(6)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 45 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 50 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 60 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 65

<223> (homo)Phe  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Chg  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (15)..(15)  
 <223> Nvl  
 <400> 179  
 20 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Phe Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 <210> 180  
 25 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 35 <220>  
 <223> Ac N-term  
 <220>  
 40 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 45 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 60 <223> azaTrp  
 <220>  
 65 <221> MOD\_RES

<222> (12)..(12)  
 <223> (m-Cl-homo)Phe  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (14)..(14)  
 <223> Chg  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 20 <223> Nvl  
 <400> 180  
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Phe Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 25 <210> 181  
 <211> 15  
 30 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 35 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 40 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 45 <222> (1)..(6)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 55 <223> Tbg  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 65

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (12)..(12)  
 <223> 2Nal  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 15 <223> Chg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (15)..(15)  
 <223> Nvl  
 25 <400> 181  
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Ala Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 <210> 182  
 30 <211> 15  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 40 <220>  
 <223> Ac N-term  
 45 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 50 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 60 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (10)..(10)

<223> (3-aminometil)Phe  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 10 <223> Chg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (15)..(15)  
 <223> Nvl  
 20 <400> 182  
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Phe Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 <210> 183  
 25 <211> 15  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 35 <220>  
 <223> Ac N-term  
 40 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 45 <223> Unión ciclo-triazolilo entre residuos  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Ácido (S)-2-amino-5-azidopentanoico  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 60 <222> (6)..(6)  
 <223> Ácido (S)-2-aminopent-4-inoico  
 <220>  
 65

<221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 5 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 20 <223> Chg  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Nvl  
 30 <400> 183  
 Xaa Val Glu Arg Phe Xaa Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 35 <210> 184  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 45 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 50 <220>  
 <221> misc\_feature  
 55 <222> (1)..(6)  
 <223> Cíclico  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 65 <223> (N-Me)Asp

<220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Chg  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (15)..(15)  
 <223> Lys-C16  
 <400> 184  
 35 **Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys**  
**1 5 10 15**  
 <210> 185  
 40 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 45 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 50 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(5)  
 55 <223> Unión ciclo-tioalquilo entre residuos  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Tbg  
 65

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (9)..(9)  
 <223> azaTrp  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 15 <223> Chg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (14)..(14)  
 <223> Nvl  
 25 <400> 185  
 Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1                                   5                                   10  
 30 <210> 186  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 45 <220>  
 <221> misc\_feature  
 50 <222> (1)..(6)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 60 <223> Cle  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (8)..(8)

<223> Tbg  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 10 <223> azaTrp  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (14)..(14)  
 <223> Chg  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 25 <223> Nvl  
 <400> 186  
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Leu Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 30 1 5 10 15  
 <210> 187  
 <211> 15  
 35 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 45 <223> Ac N-term  
 <220>  
 50 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 60 <222> (7)..(7)  
 <223> Ac-Piran  
 <220>  
 65

<221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 5 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 20 <223> Chg  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Nvl  
 30 <400> 187  
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Xaa Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 35 <210> 188  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 45 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 50 <220>  
 <221> misc\_feature  
 55 <222> (1)..(6)  
 <223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 65 <223> Tbg

<220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 15 <223> (3-aminometil)Phe  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Chg  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (15)..(15)  
 <223> Nvl  
 <400> 188  
 35 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Phe Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 <210> 189  
 40 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 45 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 50 <220>  
 <223> Ac N-term  
 <220>  
 55 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 60 <223> Unión ciclo-olefinilo entre residuos  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65

<222> (1)..(1)  
 <223> Ácido (S)-2-aminohept-6-enoico  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 10 <223> Ácido (S)-2-aminopent-4-enoico  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 35 <223> Chg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (15)..(15)  
 <223> Nvl  
 45 <400> 189  
 Xaa Val Glu Arg Phe Xaa Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 <210> 190  
 50 <211> 15  
 <212> PRT  
 55 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 60 <220>  
 <223> Ac N-term  
 65 <220>



<223> Cíclico  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> (N-Me)Asp  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 25 <223> azaTrp  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (14)..(14)  
 <223> Chg  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 40 <223> B20  
 <400> 191  
 Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys  
 45 1 5 10 15  
 <210> 192  
 <211> 15  
 50 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 55 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 60 <223> Ac N-term  
 <220>  
 65 <221> misc\_feature

<222> (1)..(6)  
 <223> Cíclico  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (7)..(7)  
 <223> (N-Me)Asp  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 20 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 35 <223> Chg  
 <400> 192  
**Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys**  
 40 **1 5 10 15**  
 <210> 193  
 <211> 15  
 45 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 50 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 55 <223> Ac N-term  
 <220>  
 60 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 <223> Cíclico  
 65

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (7)..(7)  
 <223> (N-Me)Asp  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 15 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 30 <223> Chg  
 <220>  
 35 <223> NH2 C-term  
 <400> 193  

	<b>Lys</b>	<b>Val</b>	<b>Glu</b>	<b>Arg</b>	<b>Phe</b>	<b>Asp</b>	<b>Asp</b>	<b>Gly</b>	<b>Tyr</b>	<b>Trp</b>	<b>Glu</b>	<b>Tyr</b>	<b>Pro</b>	<b>Gly</b>	<b>Lys</b>
	1				5					10					15

 40 <210> 194  
 <211> 15  
 45 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 55 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 60 <222> (1)..(6)  
 <223> Cíclico  
 65 <220>





<220>  
 <221> misc\_feature  
 5 <222> (1)..(6)  
 <223> Cíclico  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 15 <223> (N-Me)Asp  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (14)..(14)  
 <223> Chg  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 40 <223> Lys-C16  
 <400> 196  
 Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys  
 1                      5                      10                      15  
 45 <210> 197  
 <211> 15  
 50 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 55 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 60 <223> Ac N-term  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 65

<222> (1)..(6)  
<223> Cíclico  
5 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
10 <223> (N-Me)Asp  
<220>  
15 <221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Tbg  
20 <220>  
<221> MOD\_RES  
25 <222> (14)..(14)  
<223> Chg  
<400> 197  
30  
**Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys**  
**1 5 10 15**  
<210> 198  
35 <211> 15  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
40 <220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
45 <220>  
<223> Ac N-term  
<220>  
50 <221> misc\_feature  
<222> (1)..(6)  
55 <223> Cíclico  
<220>  
<221> MOD\_RES  
60 <222> (7)..(7)  
<223> (N-Me)Asp  
65 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 5 <223> Tbg  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Chg  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (15)..(15)  
 <223> K14  
 <400> 198  
 25  
 Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys  
 1 5 10 15  
 <210> 199  
 30 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 35 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 40 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(6)  
 45 <223> Cíclico  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> (desamino)Cys  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 60 <222> (7)..(7)  
 <223> (N-Me)Asp  
 <220>  
 65

<221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 5 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 20 <223> Chg  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Lys-C16  
 30 <400> 199  
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys  
 1 5 10 15  
 35 <210> 200  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 45 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 50 <222> (1)..(6)  
 <223> Cíclico  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 60 <223> (desamino)Cys  
 <220>  
 65 <221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)  
 <223> D-Ala  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (7)..(7)  
 <223> (N-Me)Asp  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 20 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 35 <223> Chg  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Lys-C16  
 45 <400> 200  
 Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys  
 1                    5                    10                    15  
 50 <210> 201  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 55 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 60 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> Ac N-term  
 65

<220>  
 <221> misc\_feature  
 5 <222> (1)..(6)  
 <223> Cíclico  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 15 <223> (N-Me)Asp  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (8)..(8)  
 <223> Tbg  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 30 <223> azaTrp  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Aib  
 40 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (15)..(15)  
 <223> Lys-C16  
 <400> 201  
 50 Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Xaa Lys  
 1 5 10 15  
 <210> 202  
 55 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 60 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 65 <220>

ES 2 750 556 T3

<223> Ac N-term  
<220>  
5 <223> NH2 C-term  
<400> 202  
**Arg Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Ile Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp**  
**1 5 10 15**

10 **Glu Asp Asp**  
<210> 203  
<211> 20  
15 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
20 <220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
<220>  
25 <223> NH2 C-term  
<400> 203  
**Gln Arg Leu Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp**  
**1 5 10 15**

30 **Glu Asp Asp Phe**  
**20**  
<210> 204  
<211> 20  
35 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
40 <220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
<220>  
45 <223> Ac N-term  
<220>  
50 <223> NH2 C-term  
<400> 204

ES 2 750 556 T3

Gln Arg Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp  
 1 5 10 15

Glu Asp Asp Phe  
 20

<210> 205

5 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15

<400> 205

Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser  
 1 5 10 15

<210> 206

20

<211> 9

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

30

<400> 206

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg  
 1 5

35

<210> 207

<211> 16

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 207

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
 1 5 10 15

50

<210> 208

<211> 12

55

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 208

**Ala Ala Val Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro**  
**1 5 10**

10 <210> 209

<211> 5

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 209

**Val Pro Thr Leu Lys**  
**1 5**

25 <210> 210

<211> 12

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 210

**Pro Leu Ile Leu Leu Arg Leu Leu Arg Gly Gln Phe**  
**1 5 10**

40 <210> 211

<211> 15

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<220>

55 <223> Ac N-term

<220>

60 <221> misc\_feature

<222> (1)..(6)

<223> Resto de puente entre residuos  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 10 <223> Tbg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (10)..(10)  
 <223> azaTrp  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 25 <223> Chg  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Nvl  
 35 <400> 211  

	Cys	Val	Glu	Arg	Phe	Cys	Asp	Gly	Tyr	Trp	Glu	Tyr	Pro	Gly	Val
	1				5					10					15

  
 40 <210> 212  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 45 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético  
 <220>  
 <223> El extremo N-term puede ser H, un grupo acetilo, un grupo acilo que contiene una cadena de hidrocarburo saturada o insaturada, lineal o ramificada, de desde 1 hasta 20 átomos de carbono, un grupo heptanoílo, una amida, un carbamato, urea, PEG o hidroxialquil-almidón  
 55 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Met, Nvl o no está presente  
 65

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (2) .. (2)  
 <223> Ácido (S)-2-amino-5-azidopentanoico, ácido cloroacético, ácido (S)-2-aminohept-6-enoico, ácido 4-aminobutírico, ácido 5-aminopentanoico, ácido 5-aminohexanoico, ornitina, Lys, homolisina, Glu, Asp, ácido 3-tiopropiónico, Cys o no está presente  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (3)..(3)  
 <223> Ala, D-Ala, terc-butil-Gly, Lys, Ser, Cys, Val o no está presente  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 25 <223> Ala, Nvl, Val, Glu o no está presente  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (5)..(5)  
 <223> Ala, Cys, Arg, Ser, Glu, Phg, Nvl o no está presente  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6) .. (6)  
 40 <223> Tyr, Arg, Cys, Phe, N-metil-tirosina, Ala o no está presente  
 <220>  
 45 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Glu, ácido N-metil-glutámico, Chg, Lys, Tyr, Pro, N-metil-serina, terc-butil-glicina, Val, norleucina, Nvl, 7-azatriptófano, Asn, Asp, ácido (S)-2-aminopent-4-inoico, ácido (S)-2-aminopent-4-enoico, Cys, Ala o no está presente  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Asn, N-metil-Asp, N-metil-Gly, N-metil-Ser, homo-Cys, Thr, Tyr, Phg, Tbg, alfa-metil-L-Asp, ácido (S)-2-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)propanoico, N-metil-Asp, Cle, ácido 4-amino-tetrahidropiran-4-carboxílico, Arg, Glu, Asp, Cys, Ala o no está presente  
 60 <220>  
 65 <221> MOD\_RES

## ES 2 750 556 T3

- <222> (9)..(9)
- <223> Tbg, Phg, D-Phg, Chg, D-Chg, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxílico, Tyr, Tbg, Asn, Cys, N-metil-4-fluoro-fenilalanina, 2-O-metil-Phg, Phe, Val, Ala o no está presente
- 5 <220>
- <221> MOD\_RES
- 10 <222> (10)..(10)
- <223> Tyr, N-metil-tirosina, Thr, Glu, Nvl, Lys, Ala, D-Ala, His, Cys, Phg, N-metil-serina, N-metil-glicina, ácido amino-isobutírico o Arg
- 15 <220>
- <221> MOD\_RES
- 20 <222> (11)..(11)
- <223> 3-aminometil-L-fenilalanina, 7-azatriptófano, N-metil-triptófano, 1-metil-triptófano, 5-fluorotriptófano, Phe, D-Trp, 5-metil-O-triptófano, Ala, His, Leu, Tbg, Cys o Trp
- 25 <220>
- <221> MOD\_RES
- 30 <222> (12)..(12)
- <223> Glu, D-Glu, ácido N-metil-glutámico, Asn, Asp, Gln, Tbg, Cys, N-metil-4-fluorofenilalanina, N-metilserina, ácido (S)-2-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)propanoico o Ala
- 35 <220>
- <221> MOD\_RES
- 40 <222> (13)..(13)
- <223> Trp, homo-Phe, meta-cloro-homo-Phe, 2-naftilalanina, 3-aminometil-L-Phe, Tyr, N-metil-Tyr, Cys, Phe, Ala, Glu, Gly, N-metil-Gly, Phg, 4-fluoro-Phe, O-metil-Tyr, Homo-Phe, 3-cloro-Phe, Nvl o no está presente
- 45 <220>
- <221> MOD\_RES
- 50 <222> (14)..(14)
- <223> Propargil-glicina, Pro, Ala, N-metil-glicina, Ser, N-metil-serina, N-metil-alanina, Nvl, Cys, Tbg o no está presente
- 55 <220>
- <221> MOD\_RES
- 60 <222> (15)..(15)
- <223> Ácido amino-isobutírico, Tbg, Cys, Pro, Asn, fenilglicina, D-fenilglicina, N-metil-Phg, Nvl, His, Ala, D-Ala, Chg o no está presente
- 65 <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (16) .. (16)
- <223> Norvalina, Lys, lisina N-épsilon-caprílica, N-épsilon-capril-lisina, N-épsilon-lauril-lisina, N-épsilon-palmitoil-

# ES 2 750 556 T3

lisina, Pro, Cys, Tyr, Gly, propargil-glicina, homoCys, N-metil-serina, terc-butilglicina o no está presente

<220>

5 <221> MOD\_RES

<222> (17)..(17)

<223> Nvl, Cys, Lys, Ala o no está presente

10

<220>

<221> MOD\_RES

15 <222> (18)..(18)

<223> Pro, Glu, Nvl o no está presente

<220>

20

<221> MOD\_RES

<222> (19)..(19)

25 <223> Nvl y puede no estar presente

<220>

<221> MOD\_RES

30

<222> (20)..(20)

<223> Puede ser B20, B28, K14 o no está presente

35

<220>

<223> El extremo C-term puede estar modificado con NH<sub>2</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

<220>

40

<223> Véase la memoria descriptiva tal como se presentó para una descripción detallada de sustituciones y realizaciones preferidas

<400> 212

45

Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Val Lys  
20

**REIVINDICACIONES**

1. Polipéptido, en el que el polipéptido se selecciona de: SEQ ID NO: 177, 184 y 191-195.
- 5 2. Polipéptido según la reivindicación 1, en el que dicho polipéptido se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO 177, 184 y 194.
3. Polipéptido según la reivindicación 1, en el que dicho polipéptido es SEQ ID NO: 177.
- 10 4. Polipéptido según la reivindicación 1, en el que dicho polipéptido es SEQ ID NO: 184.
5. Polipéptido según la reivindicación 1, en el que dicho polipéptido es SEQ ID NO: 194.
- 15 6. Composición que comprende el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un portador o excipiente aceptable.
7. Composición según la reivindicación 6 que comprende un excipiente, en la que dicho excipiente comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 8. Composición según la reivindicación 7 para su uso en un método terapéutico de inhibición de la escisión de C5 en un sistema celular, comprendiendo dicho método poner en contacto dicho sistema celular con la composición.
- 25 9. Composición para su uso según la reivindicación 8, en la que dicho polipéptido inhibe la escisión de C5 con una  $CI_{50}$  de menos de 50 nM.
10. Composición para su uso según la reivindicación 8, en la que dicho sistema celular es un sujeto humano.
- 30 11. Composición para su uso según la reivindicación 10, en la que dicho sujeto humano comprende una enfermedad, trastorno y/o estado relacionado con el complemento.
- 35 12. Composición para su uso según la reivindicación 11, en la que dicha enfermedad, trastorno y/o estado relacionado con el complemento se selecciona del grupo que consiste en una indicación inflamatoria, una herida, una lesión, una enfermedad autoinmunitaria, una indicación vascular, una indicación neurológica, una indicación relacionada con el riñón, una enfermedad ocular, hemoglobinuria paroxística nocturna y síndrome urémico hemolítico atípico.

Figura 1

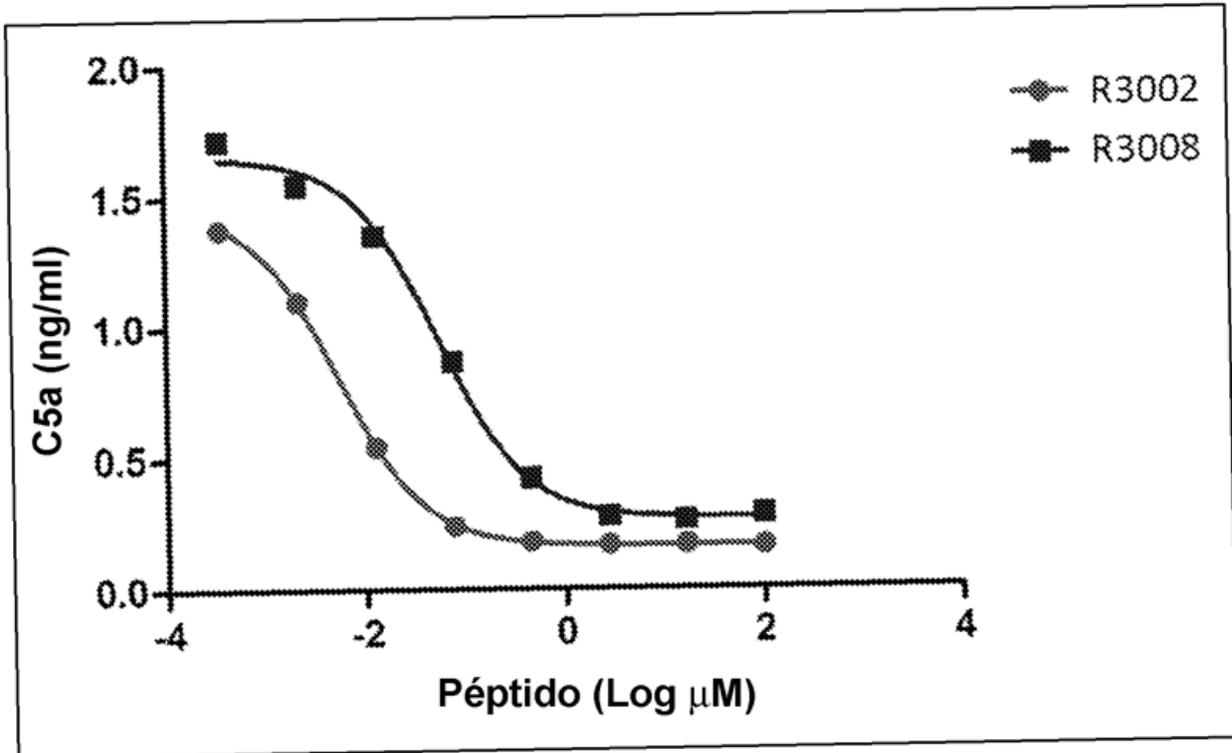


Figura 2

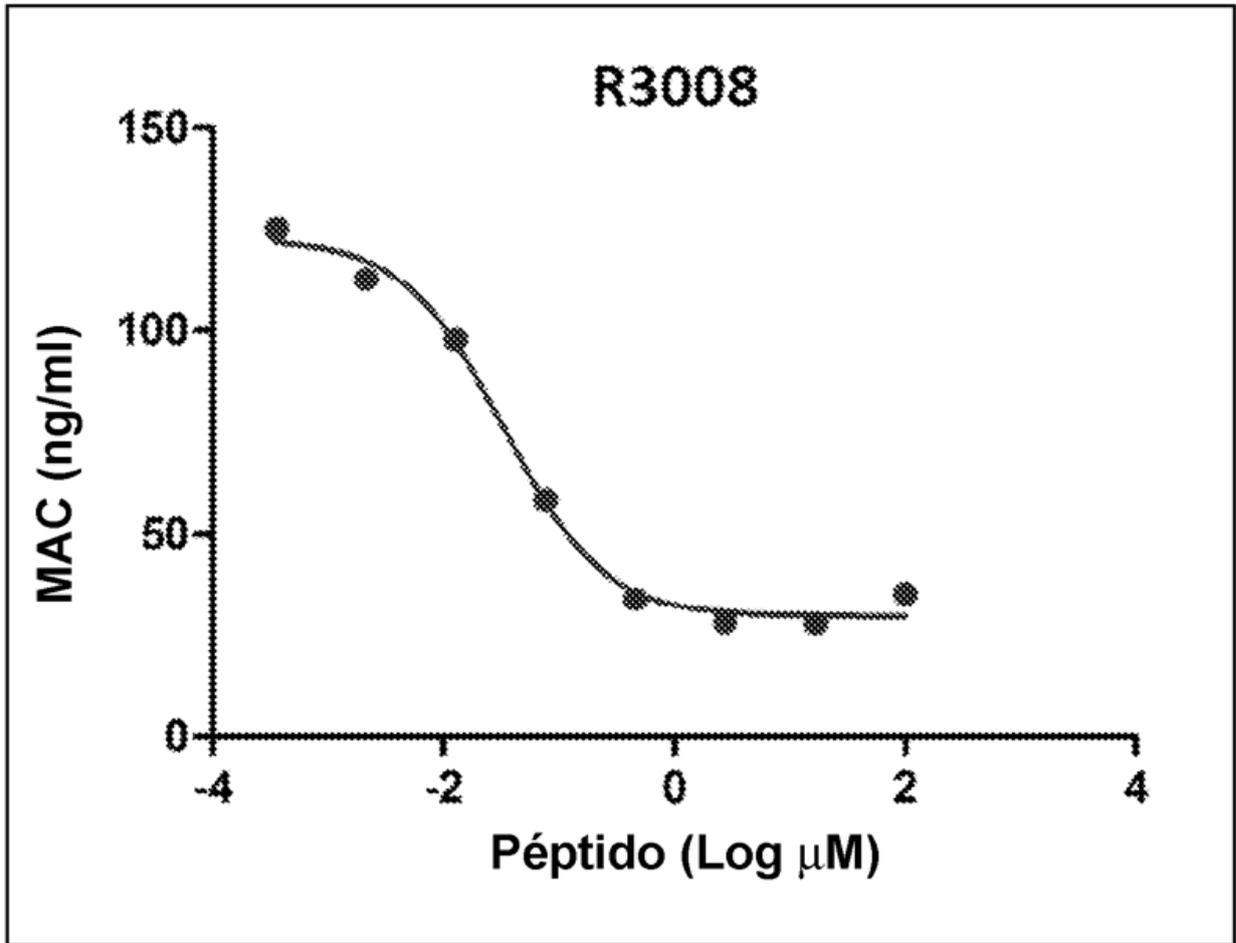
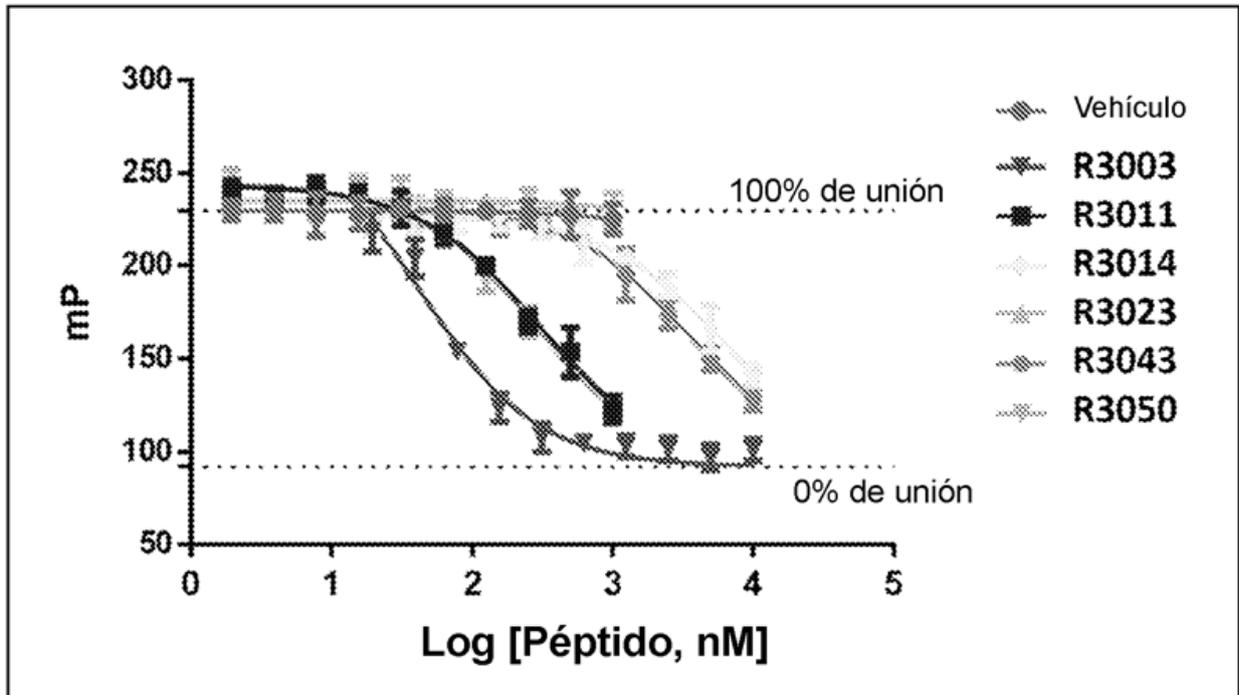


Figura 3



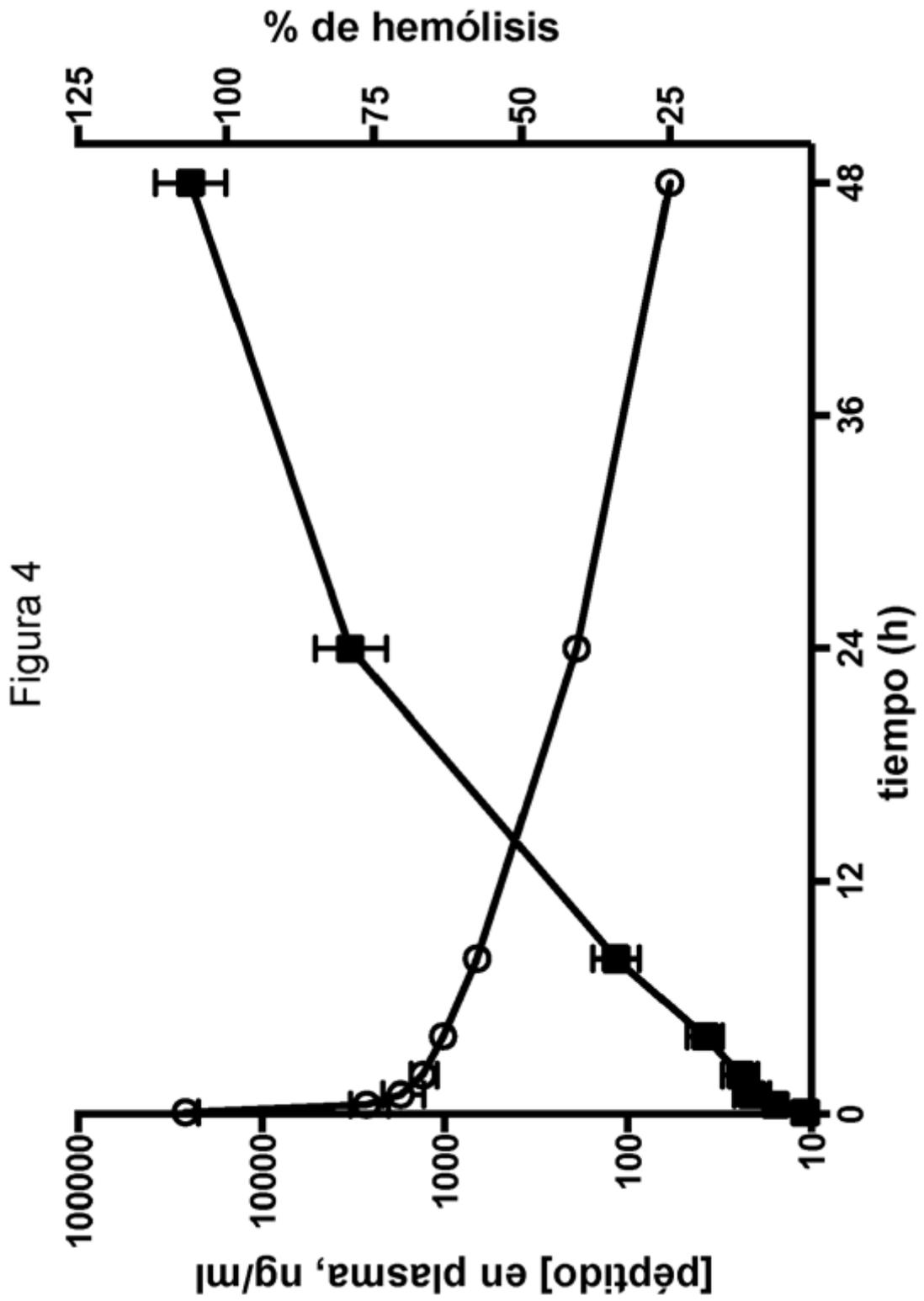


Figura 5

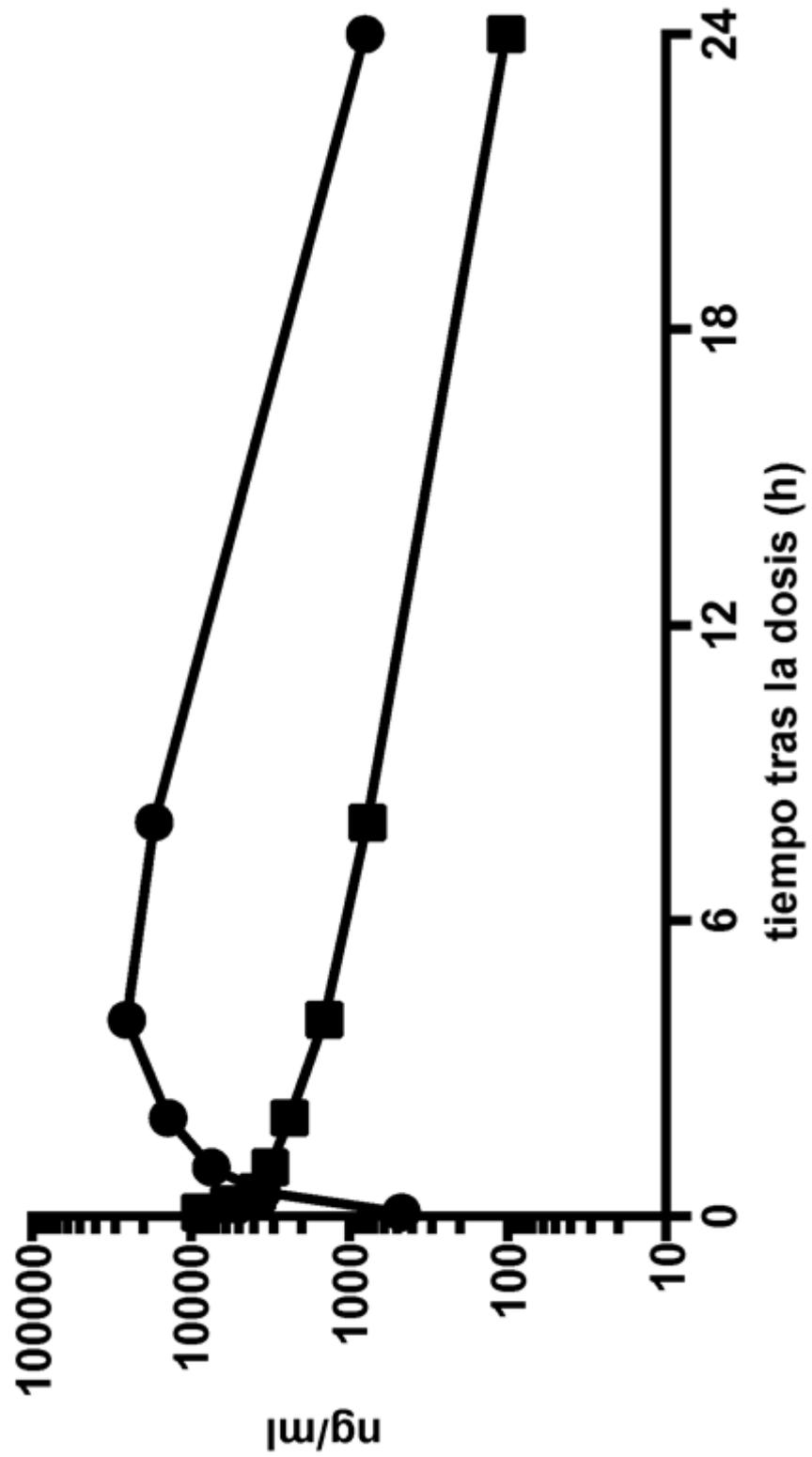


Figura 6

