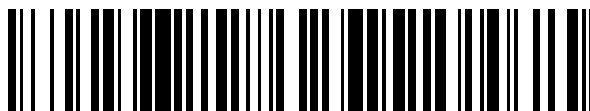


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 300**

51 Int. Cl.:

A61K 38/08 (2009.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2014** **PCT/IB2014/001579**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014** **WO14207556**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2014** **E 14818523 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019** **EP 3013351**

54 Título: **Péptidos y peptidomiméticos en usos combinados y tratamientos para subpoblaciones de pacientes con cáncer**

30 Prioridad:

24.06.2013 US 201361838777 P

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

08.06.2020

73 Titular/es:

CANBAS CO., LTD. (100.0%)
2-2-1, Otemachi, Numazu City
Shizuoka 410-0801, JP

72 Inventor/es:

KAWABE, TAKUMI;
MINE, NAOKI;
SAITO, NAOYA;
SAKAKIBARA, KEIICHI y
SATO, TAKUJI

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 765 300 T3

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

DESCRIPCIÓN

Péptidos y peptidomiméticos en usos combinados y tratamientos para subpoblaciones de pacientes con cáncer

Campo técnico

La presente invención se define por las reivindicaciones. Esta descripción se refiere a compuestos que incluyen péptidos y peptidomiméticos que tienen actividad antiproliferativa celular solos, y en combinación con tratamientos que dañan directamente o indirectamente los ácidos nucleicos (por ejemplo, el ADN). Por lo tanto, los compuestos son útiles para inhibir la proliferación celular y, como tal, para tratar trastornos proliferativos celulares que incluyen el cáncer.

Introducción

El ciclo celular comprende la fase S (replicación del ADN), la fase M (mitosis) y dos fases de separación (fases G1 y G2) entre las fases S y M. Los puntos de control en el ciclo celular aseguran una progresión precisa, como el monitoreo del estado de la integridad del ADN, la replicación del ADN, el tamaño celular y el entorno circundante (Maller, J.L. Curr. Opin. Cell Biol., 3:26 (1991)). Para los organismos multicelulares es especialmente importante mantener la integridad del genoma, y existen múltiples puntos de control que supervisan el estado del genoma. Entre ellos se encuentran los puntos de control de G1 y G2 existentes antes de la replicación del ADN y la mitosis, respectivamente. Es crucial corregir el daño del ADN antes de entrar en la fase S, porque una vez que el ADN dañado se replica puede dar lugar a mutaciones (Hartwell, L. Cell, 71:543 (1992)). La progresión a través de los puntos de control de G1 y G2 sin reparar el daño extenso del ADN induce apoptosis y/o catástrofe.

La mayoría de las células cancerosas tienen anomalías en las proteínas relacionadas con el punto de control de G1, tales como p53, Rb, MDM-2, p16^{INK4} y p19^{ARF} (Levine, AJ Cell, 88:323 (1997)). Alternativamente, las mutaciones pueden causar sobreexpresión y/o sobreactivación de productos oncogénicos, por ejemplo, Ras, MDM-2 y ciclina D, los cuales reducen la rigurosidad del punto de control de G1. Adicionalmente a estas mutaciones, la señalización excesiva del factor de crecimiento puede deberse a la sobreexpresión de los factores de crecimiento y puede reducir la rigurosidad del punto de control de G1. Junto con las mutaciones de pérdida y ganancia de función, la activación continua de los receptores del factor de crecimiento o de las moléculas transductoras de señales como regulación negativa puede causar la transformación celular al anular el punto de control de G1. La anulación del punto de control de G1 contribuye a tasas de mutación más altas y a las numerosas mutaciones que se observan en las células cancerosas. Como resultado, la mayoría de las células cancerosas dependen del punto de control de G2 para sobrevivir al daño excesivo del ADN (O'Connor y Fan, Prog. Cell Cycle Res., 2:165 (1996)).

Se cree que el mecanismo que promueve la detención del ciclo celular en G2 después del daño del ADN se conserva entre las especies desde levadura hasta seres humanos. En presencia de daño del ADN, se mantiene inactiva la Cdc2/Ciclina B cinasa a causa de la fosforilación inhibitoria de los residuos de treonina-14 y tirosina-15 en la Cdc2-cinasa o se reduce el nivel de proteína de la Ciclina B. Al comienzo de la mitosis, la fosfatasa doble Cdc25 elimina estos fosfatos inhibitorios y por lo tanto activa la Cdc2/Ciclina B cinasa. La activación de la Cdc2/Ciclina B es equivalente al inicio de la fase M.

En la levadura de fisión, se requiere la proteína cinasa Chk1 para detener el ciclo celular en respuesta al daño del ADN. La cinasa Chk1 actúa como regulación negativa a varios productos génicos rad y se modifica por la fosforilación tras dañar el ADN. Se conoce que las cinasas Rad53 de levadura incipiente y Cds1 de levadura de fisión conducen señales de ADN no replicado. Parece que hay cierta redundancia entre Chk1 y Cds1 porque la eliminación de Chk1 y de Cds1 culmina con la interrupción de la detención de G2 que induce el daño del ADN. Interesantemente, tanto Chk1 como Cds1 fosforilan Cdc25 y promueven la unión de Rad24 a Cdc25, que secuestra Cdc25 al citosol y evita la activación de Cdc2/Ciclina B. Por lo tanto, Cdc25 parece ser un objetivo común de estas cinasas lo que implica que esta molécula sea un factor indispensable en el punto de control de G2.

En humanos, tanto hChk1, un homólogo humano de la levadura de fisión Chk1, como Chk2/HuCds1, un homólogo humano de la levadura incipiente Rad53 y la levadura de fisión Cds1, fosforilan Cdc25C en la serina-216, un sitio regulador crítico, en respuesta al daño del ADN. Esta fosforilación crea un sitio de unión para pequeñas proteínas ácidas 14-3-3s, homólogos humanos de Rad24 y Rad25 de levadura de fisión. El papel regulador de esta fosforilación se indicó claramente por el hecho de que la sustitución de serina-216 por alanina en Cdc25C interrumpió la detención del ciclo celular G2 en células humanas. Sin embargo, no se comprende completamente el mecanismo del punto de control de G2.

El microambiente tumoral también juega un papel en la prevención o promoción del crecimiento de células cancerosas, la invasión, la metástasis y la inmunidad antitumoral, lo que afecta el pronóstico del paciente. Se ha señalado que los macrófagos, aunque alguna vez se esperó que contrarrestaran las células cancerosas, desempeñan funciones tanto inhibitorias como promotoras en el desarrollo del tumor. Los macrófagos con fenotipo antitumoral clásico, que se denominan M1, son proinflamatorios, y aquellos con tipos pro-tumorales y antiinflamatorios se denominan M2 con al menos tres subtipos principales dentro de esta categoría (Martínez y Gordon, F1000Prime Reports 6:13 (2014)).

Las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) representan otro elemento del microambiente tumoral junto con los leucocitos. Si bien la formación de las NET es útil para que los neutrófilos luchen contra los microorganismos invasores ellas pueden contribuir a la trombosis venosa profunda (DVT) (Martinnod y Wanger, Blood (2013)) y a la metástasis de las células tumorales (Cools-Lartigue, J., y otros. J Clin. Invest. (2013)) en pacientes con cáncer. Por lo tanto, las NET pueden afectar negativamente la supervivencia del paciente. La DVT es común y potencialmente letal en pacientes con cáncer, y la leucocitosis (que conduce a un alto nivel de WBC) es un factor de riesgo importante (Pabinger, I., y otros. Blood 122:12 (2013); Blix, K., y otros. PLOS One 4:8 (2013); Wang, TF, y otros. Thromb. Res. 133 (1):25 (2014)).

Resumen

La presente invención se define por las reivindicaciones. Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto peptídico que tiene actividad antiproliferativa celular que comprende (d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:1), en donde el compuesto peptídico comprende además un péptido de penetración celular unido o conjugado al mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto peptídico, para uso en la profilaxis o el tratamiento de un trastorno proliferativo celular en un mamífero, en donde el mamífero tiene un conteo de glóbulos blancos de menos de 11.000 glóbulos blancos por microlitro (wbc/ μ l) de sangre.

En la presente descripción también se describen los métodos y usos de compuestos peptídicos que tienen una o más actividades para inhibir la proliferación celular, estimular la apoptosis o catástrofe, anular el punto de control de G2 del ciclo celular de una célula; o tratar la proliferación o la supervivencia celular indeseable, tal como aquella que se caracteriza por un trastorno proliferativo celular. Por ejemplo, en la presente descripción también se describen los métodos y usos para inhibir la proliferación celular; anular el punto de control de G2 del ciclo celular de una célula; aumentar la sensibilidad de una célula a un agente o tratamiento que daña los ácidos nucleicos; mediante el aumento del daño a los ácidos nucleicos de una célula.

También se describe que un método o uso para aumentar el daño a los ácidos nucleicos de una célula hiperproliferante o para la profilaxis o el tratamiento de un trastorno proliferativo celular en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tiene un conteo de glóbulos blancos dentro de un rango normal, puede incluir administrar un compuesto peptídico en donde el compuesto peptídico comprende cualquiera de las siguientes secuencias: A) un péptido que comprende residuos denominados P1-P6, con la estructura, P1, P2, P3, P4, P5, P6 o P6, P5, P4, P3, P2, P1; en donde P1 es Cha, Nal(2), (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F), (Phe-4CF3), un aminoácido que ocupa un espacio similar de la cadena lateral, o cualquier aminoácido con uno o dos grupo(s) aromáticos, piperidina, pirazina, pirimidina, piperazina, morfolina o pirimidina, o un grupo indol, pentaleno, indeno, naftaleno, benzofurano, benzotiofeno, quinolina, indolina, cromano, quinoxalina, quinazolina en la cadena lateral; en donde P2 es Cha, Nal(2), (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F), (Phe-4CF3), Bpa, Phe4NO2, un aminoácido que ocupa un espacio de cadena lateral similar, o cualquier aminoácido con uno o dos grupo(s) aromáticos, piperidina, pirazina, pirimidina, piperazina, morfolina o pirimidina, o un grupo indol, pentaleno, indeno, naftaleno, benzofurano, benzotiofeno, quinolina, indolina, cromano, quinoxalina o quinazolina en la cadena lateral; en donde P3, P4, P5 son cualquier aminoácido, o en donde uno o más de P3, P4, P5 es una cadena de carbono simple tal que la distancia entre P2 y P6 es aproximadamente la misma distancia que cuando cada uno de P3, P4, P5 son aminoácidos; en donde P6 es Bpa, Phe4NO2, cualquier aminoácido y Tyr, cualquier aminoácido y Phe, cualquier aminoácido o nada; B) o el péptido de A), en el que el aminoácido que tiene una cadena de carbono simple es ácido 11-aminoundecanoico, ácido 10-aminodecanoico, ácido 9-aminononanoico, ácido 8-aminocaprílico, ácido 7-aminohexanoico, ácido 6-aminocaproico, o una estructura similar con uno o más enlaces de carbono insaturados, y/o en donde el aminoácido cualquiera es Ser, y/o en donde P4 es Trp, y/o en donde el aminoácido que ocupa un espacio de cadena lateral similar es Tyr o Phe; o un péptido que comprende residuos que se denotan P1-P12, con cualquiera de las estructuras siguientes:

P1, P2, P3, P4, P5, P6; P6, P5, P4, P3, P2, P1; P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12; P1, P2, P3, P4, P5, P6, P12, P11, P10, P9, P8, P7; P6, P5, P4, P3, P2, P1, P7, P8, P9, P10, P11, P12; P6, P5, P4, P3, P2, P1, P12, P11, P10, P9, P8, P7; P7, P8, P9, P10, P11, P12, P1, P2, P3, P4, P5, P6; P7, P8, P9, P10, P11, P12, P6, P5, P4, P3, P2, P1; P12, P11, P10, P9, P8, P7, P1, P2, P3, P4, P5, P6; P12, P11, P10, P9, P8, P7, P6, P5, P4, P3, P2, P1; P12, P11, P6, P9, P8, P7, P2, P1; P12, P11, P10, P6, P9, P4, P7, P2, P1; P1, P2, P7, P8, P9, P6, P11, P12; o P1, P2, P7, P4, P9, P6, P10, P11, P12; en donde P1 es Cha, Nal(2), (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F), (Phe-4CF3), Bpa, Phe4NO2, un aminoácido que ocupa un espacio de cadena lateral similar (por ejemplo, d- o l-Tyr, d- o l-Phe), o cualquier aminoácido con uno o dos grupo(s) aromáticos, piperidina, pirazina, pirimidina, piperazina, morfolina o pirimidina, o un grupo indol, pentaleno, indeno, naftaleno, benzofurano, benzotiofeno, quinolina, indolina, cromano, quinoxalina o quinazolina en la cadena lateral; en donde P2 es Cha, Nal(2), (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F), (Phe-4CF3), o un aminoácido que ocupa un espacio similar de la cadena lateral, o cualquier aminoácido con uno o dos grupo(s) aromáticos, piperidina, pirazina, pirimidina, piperazina, morfolina o pirimidina, o un grupo indol, pentaleno, indeno, naftaleno, benzofurano, benzotiofeno, quinolina, indolina, cromano, quinoxalina, quinazolina en la cadena lateral; en donde P3, P4, P5 son cualquier aminoácido, o en donde uno o más de P3, P4, P5 es una cadena de carbono simple tal que la distancia entre P2 y P6 es aproximadamente la misma distancia que cuando cada uno de P3, P4, P5 son aminoácidos; en donde P6 es Bpa, Phe4NO2, cualquier aminoácido y Tyr, cualquier aminoácido y Phe; y en donde al menos tres de P7, P8, P9, P10, P11, P12 son aminoácidos básicos, donde el resto es cualquier aminoácido o está ausente; o el péptido de C), en donde el aminoácido que tiene una cadena de carbono simple es ácido 11-aminoundecanoico, ácido 10-aminodecanoico, ácido 9-aminononanoico, ácido 8-

aminocaprílico, ácido 7-aminoheptanoico, ácido 6-aminocaproico, o una estructura similar con uno o más enlaces de carbono insaturados, y/o, en donde el aminoácido cualquiera es Ser, y/o, en donde P4 es Trp, y/o, en donde el aminoácido que ocupa un espacio de cadena lateral similar es Tyr o Phe; o un péptido que comprende residuos que se denotan P1-P12, con cualquiera de las estructuras siguientes:

5 P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12; P12, P11, P10, P9, P8, P7, P6, P5, P4, P3, P2, P1; P12, P11, P10, P6, P9, P4, P7, P2, P1; o P1, P2, P7, P4, P9, P6, P10, P11, P12; en donde P1 es Cha, Nal(2), (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F), (Phe-4CF3), Bpa, Phe4NO2, un aminoácido que ocupa un espacio de cadena lateral similar, o cualquier aminoácido con uno o dos grupos aromáticos, piperidina, pirazina, pirimidina, piperazina, morfolina o pirimidina, o un grupo indol, pentaleno, indeno, naftaleno, benzofurano, benzotiofeno, quinolina, indolina, cromano, quinoxalina o quinazolina en la cadena lateral; en donde P2 es Cha, Nal(2), (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F), (Phe-4CF3), un aminoácido que ocupa un espacio similar de cadena lateral, o cualquier aminoácido con uno o dos grupo(s) aromáticos, piperidina, pirazina, pirimidina, piperazina, morfolina o pirimidina, o un grupo indol, pentaleno, indeno, naftaleno, benzofurano, benzotiofeno, quinolina, indolina, cromano, quinoxalina, quinazolina en la cadena lateral; en donde P3, P4, P5 son cualquier aminoácido, o en donde uno o más de P3, P4, P5 es una cadena de carbono simple tal que la distancia entre P2 y P6 es aproximadamente la misma distancia que cuando cada uno de P3, P4, P5 son aminoácidos; en donde P6 es Bpa, Phe4NO2, cualquier aminoácido y Tyr, cualquier aminoácido y Phe, cualquier aminoácido, o nada; y en donde al menos tres de P7, P8, P9, P10, P11, P12 son aminoácidos básicos, donde el resto es cualquier aminoácido o está ausente; o el péptido de E), en donde el aminoácido que tiene una cadena de carbono simple es ácido aminoundecanoico o ácido 8-aminocaprílico, y/o, en donde cualquier aminoácido es Ser, y/o, en donde el aminoácido que ocupa un espacio similar de la cadena lateral es Tyr o Phe; o un péptido que comprende residuos que se denotan P1-P12, con cualquiera de las estructuras siguientes: P1, P2, P3, P4, P5, P6 o P6, P5, P4, P3, P2, P1, en donde P1 es Cha, Nal(2), (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F), (Phe-4CF3), Bpa, Phe4NO2, Tyr o Phe; en donde P2 es Cha, Nal(2), (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F), (Phe-4CF3), Bpa, Phe4NO2, Tyr o Phe; en donde P3 es Ser, Arg, Cys, Pro o Asn; en donde P4 es Trp; en donde P5 es Ser, Arg o Asn; o en donde P3, P4, P5 es un solo ácido aminoundecanoico o un solo ácido 8-aminocaprílico; y en donde P6 es Bpa, Phe4NO2, (Ser-Tyr) o (Ser-Phe); o

un péptido que comprende residuos que se denotan P1-P12, con cualquiera de las estructuras siguientes: P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12; P1, P2, P3, P4, P5, P6, P12, P11, P10, P9, P8, P7; P6, P5, P4, P3, P2, P1, P7, P8, P9, P10, P11, P12; P6, P5, P4, P3, P2, P1, P12, P11, P10, P9, P8, P7; P7, P8, P9, P10, P11, P12, P1, P2, P3, P4, P5, P6; P7, P8, P9, P10, P11, P12, P6, P5, P4, P3, P2, P1; P12, P11, P10, P9, P8, P7, P1, P2, P3, P4, P5, P6; P12, P11, P10, P9, P8, P7, P6, P5, P4, P3, P2, P1; P12, P11, P6, P9, P8, P7, P2, P1; P12, P11, P10, P6, P9, P4, P7, P2, P1; P1, P2, P7, P8, P9, P6, P11, P12; o P1, P2, P7, P4, P9, P6, P10, P11, P12; en donde P1 es Cha, Nal(2), (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F), (Phe-4CF3), Bpa, Phe4NO2, Tyr o Phe; en donde P2 es Cha, Nal(2), (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F), (Phe-4CF3), Bpa, Phe4NO2, Tyr o Phe; en donde P3 es Ser, Arg, Cys, Pro o Asn; en donde P4 es Trp; en donde P5 es Ser, Arg o Asn; o en donde P3, P4, P5 es un solo ácido aminoundecanoico o un solo ácido 8-aminocaprílico; en donde P6 es Bpa, Phe4NO2, (d-Ser-d-Tyr) o (d-Ser-d-Phe); y en donde al menos tres de P7, P8, P9, P10, P11, P12 son Arg o Lys, el resto es cualquier aminoácido o ausente; o

un péptido que comprende residuos que se denotan P1-P12, con cualquiera de las estructuras siguientes: P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12; P12, P11, P10, P9, P8, P7, P6, P5, P4, P3, P2, P1; P12, P11, P10, P6, P9, P4, P7, P2, P1; o P1, P2, P7, P4, P9, P6, P10, P11, P12; en donde P1 es Cha o Nal(2); en donde P2 es (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F), (Phe-4CF3); en donde P3 es Ser; en donde P4 es Trp; en donde P5 es Ser o Asn; en donde P6 es Bpa, Phe4NO2, (Ser-Tyr) o (Ser-Phe); y en donde al menos tres de P7, P8, P9, P10, P11, P12 son Arg, donde el resto es cualquier aminoácido o está ausente; o un péptido que comprende residuos que se denotan P1-P12, con cualquiera de las estructuras siguientes: P1, P2, P3, P4, P5, P6 o P6, P5, P4, P3, P2, P1; en donde P1 es Cha o Nal(2); en donde P2 es (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F) o (Phe-4CF3); en donde P3 es Ser; en donde P4 es Trp; en donde P5 es Ser; y en donde P6 es Bpa, o (Ser-Tyr); o

un péptido que comprende residuos que se denotan P1-P12, con cualquiera de las estructuras siguientes: P1, P2, P3, P4, P5, P6; P6, P5, P4, P3, P2, P1; P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12; P1, P2, P3, P4, P5, P6, P12, P11, P10, P9, P8, P7; P6, P5, P4, P3, P2, P1, P7, P8, P9, P10, P11, P12; P6, P5, P4, P3, P2, P1, P12, P11, P10, P9, P8, P7; P7, P8, P9, P10, P11, P12, P1, P2, P3, P4, P5, P6; P7, P8, P9, P10, P11, P12, P6, P5, P4, P3, P2, P1; P12, P11, P10, P9, P8, P7, P1, P2, P3, P4, P5, P6; P12, P11, P10, P9, P8, P7, P6, P5, P4, P3, P2, P1; P12, P11, P6, P9, P8, P7, P2, P1; P12, P11, P10, P6, P9, P4, P7, P2, P1; P1, P2, P7, P8, P9, P6, P11, P12; o P1, P2, P7, P4, P9, P6, P10, P11, P12; en donde P1 es Cha, o Nal(2); en donde P2 es (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F) o (Phe-4CF3); en donde P3 es cualquier aminoácido; en donde P4 es d- o l-Trp; en donde P5 es cualquier aminoácido; en donde P6 es Bpa o (Ser-Tyr); en donde P7 es Arg; en donde P8 es Arg; en donde P9 es Arg; en donde P10 es Gln o Arg; en donde P11 es Arg; y en donde P12 es d- o l-Arg, o

el péptido de K), en donde cualquier aminoácido es Ser o Pro; o un péptido que comprende residuos que se denotan P1-P12, con cualquiera de las estructuras siguientes: P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12; P12, P11, P10, P9, P8, P7, P6, P5, P4, P3, P2, P1; P12, P11, P10, P6, P9, P4, P7, P2, P1; o P1, P2, P7, P4, P9, P6, P10, P11, P12; en donde P1 es Cha o Nal(2); en donde P2 es (Phe-2,3,4,5,6-F); en donde P3 es Ser; en donde P4 es Trp; en donde P5 es Ser; en donde P6 es Bpa o (Ser-Tyr); en donde P7 es Arg; en donde P8 es Arg; en donde P9 es Arg; en donde P10 es Gln o Arg; en donde P11 es Arg; y en donde P12 es Arg; o

un profármaco de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este para el mamífero, lo que aumenta así el daño a los ácidos nucleicos de la célula hiperproliferante o la profilaxis o el tratamiento del trastorno proliferativo celular.

Un método o uso puede emplear un compuesto peptídico que incluya cualquiera de las siguientes secuencias: (d-Bpa) (d-Ser)(d-Trp)(d-Ser) (d-Phe-2,3,4,5,6- F)(d-Cha)(d-Arg) (d-Arg) (d-Arg) (d-Gln) (d-Arg) (d-Arg);

(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F) (d-Cha);

(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d- Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg);

(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha);

(d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Bpa)(d-Arg)(d- Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg);

(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6- F)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Bpa);

(d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Bpa)(d-Arg)(d- Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg);

(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6- F)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Bpa);

(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6- F)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Bpa);

(d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Bpa)(d-Arg)(d- Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg);

(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha);

(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d- Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg);

(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d- Cha);

(d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg)(d- Arg);

(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg)(d-Trp)(d-Arg)(d-Phe-2,3,4,5,6- F)(d-Cha);

(d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Arg)(d-Trp)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg)(d- Arg)(d-Arg);(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d- Arg)(d-Trp)(d-Arg)(d -Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha);(d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Arg)(d -Trp)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg);

(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Phe-2,3,4,5,6- F)(d-Cha); o (d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Arg)(d- Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg)(d -Arg)(d-Arg).

Un método o uso también puede emplear un compuesto peptídico que incluya o consista en cualquiera de las siguientes secuencias: (d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.: 1);

(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d- Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg),

o

(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3, 4,5,6-F)(d-Cha).

Se puede practicar un método o uso en un mamífero con un conteo de glóbulos blancos de menos de aproximadamente 11.000 glóbulos blancos por microlitro (wbc/ μ l) de sangre; un mamífero con un conteo de glóbulos blancos entre aproximadamente 4.000 y aproximadamente 11.000 glóbulos blancos por microlitro (wbc/ μ l) de sangre; un mamífero con un conteo de glóbulos blancos de menos de aproximadamente 10.000 glóbulos blancos por microlitro (wbc/ μ l) de sangre; un mamífero con un conteo de glóbulos blancos de menos de aproximadamente 9.000 glóbulos blancos por microlitro (wbc/ μ l) de sangre; un mamífero con un conteo de glóbulos blancos entre aproximadamente 4.000 y aproximadamente 9.000 glóbulos blancos por microlitro (wbc/ μ l) de sangre; un mamífero con un conteo de glóbulos blancos de menos de aproximadamente 8.000 glóbulos blancos por microlitro (wbc/ μ l) de sangre; un mamífero con un conteo de glóbulos blancos de menos de aproximadamente 7.000 glóbulos blancos por microlitro (wbc/ μ l) de sangre; o un mamífero con un conteo de glóbulos blancos inferior al límite superior normal de glóbulos blancos por microlitro (wbc/ μ l) de sangre para cada laboratorio clínico.

Los métodos y usos incluyen un compuesto peptídico en una formulación farmacéutica. Los métodos y usos descritos también incluyen la administración por cualquier vía. Un compuesto peptídico puede administrarse localmente, regionalmente o sistémicamente.

- Los métodos y usos incluyen una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto peptídico. En aspectos particulares, una sal farmacéuticamente aceptable es cualquiera o una combinación de: acetato, sulfonato, sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrógeno-fosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexeno-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, benzoatos de metilo, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, γ -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metano-sulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2- sulfonato, y mandelato.
- Los métodos y usos incluyen un compuesto peptídico que incluye o consiste en residuos de aminoácidos de una longitud de 6 a 10, 10 a 15, 15 a 20, 20 a 25, 25 a 30, 30 a 40, 40 a 50, 50 a 75, 75 a 100, 100 a 150, 150 a 200, o 200 a 300.
- Los métodos y usos incluyen un compuesto peptídico que incluye o consiste en una molécula de penetración celular unida o conjugada al mismo. En aspectos particulares no limitantes, una molécula de penetración celular se une al compuesto peptídico mediante un enlace covalente, o un péptido o un enlazador no peptídico. En aspectos particulares no limitantes adicionales, un péptido de penetración celular comprende un patrón alternante de aminoácidos polares/cargados y aminoácidos hidrofóbicos no polares. En otros aspectos particulares no limitantes adicionales, un péptido de penetración celular comprende una estructura de hélice alfa policatiónica o anfipática. En aún otros aspectos particulares no limitantes adicionales, el péptido de penetración celular comprende una secuencia de poliarginina (Arg) (por ejemplo, un péptido que incluye o consiste en (d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)).
- En otros aspectos particulares adicionales, un compuesto peptídico y/o el péptido de penetración celular incluye o consiste en aminoácidos de isómero L o D, o una mezcla de aminoácidos de isómeros L y D.
- En aspectos particulares adicionales, un método o uso incluye además administrar un agente que daña los ácidos nucleicos, un tratamiento que daña los ácidos nucleicos, un agente antiproliferativo o un tratamiento antiproliferativo. El agente no limitante que daña los ácidos nucleicos, el tratamiento que daña los ácidos nucleicos, el agente antiproliferativo o el tratamiento antiproliferativo incluye o consiste en resección quirúrgica, radioterapia, radioterapia ionizante o química, quimioterapia, inmunoterapia, terapia térmica local o regional (hipertermia), vacunación, un agente alquilante, un antimetabolito, un extracto vegetal, un alcaloide vegetal, nitrosourea, una hormona o un análogo de nucleósido o nucleótido.
- En otros aspectos particulares, un método o uso incluye o consiste además en el compuesto peptídico que se administra antes, durante o después de administrar un agente que daña los ácidos nucleicos, un tratamiento que daña los ácidos nucleicos, un agente antiproliferativo o un tratamiento antiproliferativo. En aspectos particulares, se administra un compuesto peptídico menos de 48 horas antes o después de administrar un agente que daña los ácidos nucleicos, un tratamiento que daña los ácidos nucleicos, un agente antiproliferativo o un tratamiento antiproliferativo; se administra un compuesto peptídico menos de 24 horas antes o después de administrar un agente que daña los ácidos nucleicos, un tratamiento que daña los ácidos nucleicos, un agente antiproliferativo o un tratamiento antiproliferativo; se administra un compuesto peptídico menos de 12 horas antes o después de administrar un agente que daña los ácidos nucleicos, un tratamiento que daña los ácidos nucleicos, un agente antiproliferativo o un tratamiento antiproliferativo; se administra un compuesto peptídico menos de 6 horas antes o después de administrar un agente que daña los ácidos nucleicos, un tratamiento que daña los ácidos nucleicos, un agente antiproliferativo o un tratamiento antiproliferativo; se administra el compuesto peptídico menos de 4 horas antes o después de administrar un agente que daña los ácidos nucleicos, un tratamiento que daña los ácidos nucleicos, un agente antiproliferativo o un tratamiento antiproliferativo; se administra un compuesto peptídico menos de 2 horas antes o después de administrar un agente que daña los ácidos nucleicos, un tratamiento que daña los ácidos nucleicos, un agente antiproliferativo o un tratamiento antiproliferativo; se administra un compuesto peptídico menos de 1 hora antes o después de administrar un agente que daña los ácidos nucleicos, un tratamiento que daña los ácidos nucleicos, un agente antiproliferativo o un tratamiento antiproliferativo.
- Los ejemplos no limitantes de un agente que daña los ácidos nucleicos o un agente antiproliferativo incluyen un fármaco. Los ejemplos no limitantes de un agente que daña los ácidos nucleicos o un agente antiproliferativo incluyen un fármaco que contiene platino, como cisplatino, carboplatino, nedaplatino, mitaplatino, satraplatino, picoplatino, triplatino, miriplatino, u oxaliplatino.
- Más particularmente, los métodos y usos incluyen o consisten en administrar un fármaco que contiene platino, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, pemetrexed, gemcitabina, 5-fluorouracilo (5-FU), rebecamicina, adriamicina (ADR), bleomicina (Bleo), pepleomicina, cisplatino, cisplatinum, o *cis*-diaminodicloroplatino (II) (CDDP), oxaliplatino, o camptotecina (CPT), ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A, prednisolona, melfalán, clorambucilo, mecloretamina, busulfan, metotrexato, 6-mercaptopurina, tioguanina, 5-fluorouracilo, citosina arabinósido, AZT, 5-azacitidina (5-AZC) o un compuesto relacionado con 5-azacitidina, actinomicina D, mitramicina, mitomicina C, carmustina, lomustina, semustina, estreptozotocina, hidroxidourea, cisplatino, mitotano, procarbazona, dacarbazina, un taxano, vinblastina, vincristina, doxorubicina, dibromomanitol, radiación o un radioisótopo. Los ejemplos particulares no limitantes de radiación incluyen radiación UV, radiación IR, rayos X o radiación alfa, beta o gamma. Los ejemplos particulares no limitantes de radioisótopos incluyen I^{131} , I^{125} , Sr^{89} , Sm^{153} , Y^{90} o Lu^{177} .

Los métodos y usos como se describen en la presente descripción se aplican a un trastorno celular proliferativo o hiperproliferativo o a la proliferación celular indeseable. Un trastorno de proliferación celular puede comprender un tumor o cáncer. Un trastorno de proliferación celular puede comprender un tumor metastásico o cáncer.

- 5 Los ejemplos particulares no limitantes de un tumor o cáncer incluyen un tumor o cáncer de pulmón, tal como un cáncer de pulmón de células pequeñas o no pequeñas, o un adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas o un carcinoma de células grandes. Otros ejemplos particulares no limitantes de un tumor o cáncer incluyen un carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, adenoma, adenocarcinoma, melanoma, glioma, glioblastoma, meningioma, neuroblastoma, retinoblastoma, astrocitoma, oligodendrocitoma, mesotelioma, neoplasia, tumor, cáncer o malignidad reticuloendotelial,
- 10 linfática o hematopoyética. Otros ejemplos particulares no limitantes de tumor o cáncer son una neoplasia, tumor o cáncer de pulmón, tiroides, cabeza o cuello, nasofaringe, garganta, nariz o senos paranasales, cerebro, columna, mama, glándula suprarrenal, glándula pituitaria, tiroides, linfa, gastrointestinal (boca, esófago, estómago, duodeno, íleon, yeyuno (intestino delgado), colon, recto), tracto genitourinario (útero, ovario, cuello uterino, endometrio, vejiga, testículo, pene, próstata), riñón, páncreas, hígado, hueso, médula ósea, linfa, sangre, músculo o piel. Aún otros ejemplos particulares no limitantes
- 15 de un tumor o cáncer incluyen un cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, mesotelioma pleural, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de intestino grueso, cáncer de intestino delgado, cáncer de esófago, cáncer duodenal, lingual cáncer, cáncer de faringe, cáncer de glándula salival, tumor cerebral, schwannoma, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de conducto biliar, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de uretra, cáncer de piel, angioma, linfoma maligno, melanoma maligno,
- 20 cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, cáncer nasal, cáncer paranasal, cáncer de órganos auditivos, carcinoma del piso oral, cáncer de laringe, cáncer de parótida, cáncer submandibular, tumor óseo, angiofibroma, sarcoma de retina, cáncer de pene, tumor testicular, cáncer sólido pediátrico, sarcoma de Kaposi, tumor del seno maxilar, histiocitoma fibroso, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, linfoma, mieloma múltiple o leucemia.
- 25 Los ejemplos particulares no limitantes de un sarcoma incluyen un linfosarcoma, liposarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma o fibrosarcoma. Los ejemplos particulares no limitantes de un tumor, cáncer o malignidad hematopoyética incluyen un mieloma, linfoma o leucemia.

- Los métodos y usos como se describen en la presente descripción incluyen la administración de una cantidad de un compuesto peptídico eficaz para tratar el tumor o el cáncer. En aspectos particulares, un método o uso inhibe o reduce la recaída, el crecimiento, la progresión, el empeoramiento o la metástasis del tumor o cáncer; da como resultado la destrucción parcial o completa de la masa, volumen, tamaño o número de células neoplásicas, tumorales, cancerosas o malignas, tras estimular, inducir o aumentar la necrosis, lisis o apoptosis de células cancerosas o malignas, reducir el tamaño del volumen, la masa celular de la neoplasia, tumor, cáncer o malignidad, inhibir o prevenir la progresión o un
- 30 aumento de la masa, tamaño o número de células de la neoplasia, tumor, cáncer o malignidad, o prolongar la vida útil; da como resultado la reducción o disminución de la severidad, duración o frecuencia de un síntoma adverso o una complicación asociada o causada por la neoplasia, tumor, cáncer o malignidad; o el método da como resultado la reducción o disminución del dolor, las molestias, las náuseas, la debilidad o el letargo, o da como resultado el aumento de la energía, el apetito, mejora la movilidad o el bienestar psicológico.

- Además, se proporcionan kits que incluyen compuestos peptídicos opcionalmente en combinación con un tratamiento que daña los ácidos nucleicos (por ejemplo, un agente que daña los ácidos nucleicos), o un agente antiproliferativo. Un kit puede incluir un compuesto peptídico y las instrucciones para el uso en la práctica de un método como se describe en la presente descripción (por ejemplo, administrar a un mamífero con un conteo de glóbulos blancos en un rango normal, por
- 45 ejemplo, un mamífero con un conteo de glóbulos blancos de menos de aproximadamente 11.000 glóbulos blancos por microlitro (wbc/ μ l) de sangre; un mamífero con un conteo de glóbulos blancos de entre aproximadamente 4.000 y aproximadamente 11.000 glóbulos blancos por microlitro (wbc/ μ l) de sangre; un mamífero con un conteo de glóbulos blancos de menos de aproximadamente 10.000 glóbulos blancos por microlitro (wbc/ μ l) de sangre; un mamífero con un conteo de glóbulos blancos de menos de aproximadamente 9.000 glóbulos blancos por microlitro (wbc/ μ l) de sangre; un
- 50 mamífero con un conteo de glóbulos blancos de entre aproximadamente 4.000 y aproximadamente 9.000 glóbulos blancos por microlitro (wbc/ μ l) de sangre; un mamífero con un conteo de glóbulos blancos de menos de aproximadamente 8.000 glóbulos blancos por microlitro (wbc/ μ l) de sangre; un mamífero con un conteo de glóbulos blancos de menos de aproximadamente 7.000 glóbulos blancos por microlitro (wbc/ μ l) de sangre; o un mamífero con un conteo de glóbulos blancos inferior al límite superior normal de glóbulos blancos por microlitro (wbc/ μ l) de sangre para cada laboratorio clínico).

Descripción de los dibujos

- La **Figura 1** muestra una curva de dosis respuesta de cada compuesto cuando se usó contra células Jurkat tratadas con bleomicina. El eje X indica la dosis y el eje Y indica el % de células G2/M después del tratamiento.
- La **Figura 2** muestra una curva de dosis respuesta de cada compuesto cuando se usó contra células Jurkat tratadas con colchicina. El eje X indica la dosis y el eje Y indica el % de células G2/M después del tratamiento.
- Figuras 3A y 3B** Línea celular derivada de cáncer pancreático humano MIA PaCa2 tratada con varias dosis de los compuestos **(A)** bleomicina (Bleo) o **(B)** adriamicina (ADR). Las células que se colectaron se tiñeron por su ADN y se analizaron con citometría de flujo. El % de población de células sub-G1 se indica como células muertas.
- Las **Figuras 4A a 4C** son un diagrama esquemático de la relación de la actividad con la estructura del anulador del punto

de control de G2 (1-Gly)(1-Arg)(1-Lys)(1-Lys)(1-Arg)(1-Arg)(1-Gln) (1-Arg) (1-Arg)(1-Cha)(1-Phe-2,3,4,5,6-F)(1-Arg)(1-Ser)(1-Pro)(1-Ser)(1-Tyr)(1-Tyr) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:78): **(A)** Se indica en orden la actividad de anulación del punto de control de G2 de sustituciones de aminoácidos para 1-Cha en células Jurkat tratadas con bleomicina, [1-Cha=1-Nal(2)] > [1-Ala(3-Bzt)=1-Nal(1)=1-Trp=1-Dph] > [1-Ala(tBu)=Cys(tBu)=Leu]; **(B)** Actividad de anulación del punto de control de la fase M y/o toxicidad no específica de sustituciones de aminoácidos para 1-Cha en células Jurkat tratadas con colchicina en orden, [Ala(3-Bzt)=1-Nal(1)=1-Dph] > [1-Cha=1-Nal(2)]; **(C)** Se indica en orden la actividad de anulación del punto de control de G2 de la sustitución de aminoácidos para 1-(Phe-2,3,4,5,6-F)=1-(Phe-3,4,5-F)=1-(Phe-4CF3)] > [1-(Phe-3Br,4Cl,5Br)=1-(Phe-4Cl)=1-Tyr].

La **Figura 5** muestra la actividad anuladora de G2 de varias secuencias ricas en arginina. Se adicionaron los péptidos que se indican a células Jurkat con o sin bleomicina. El % de células G2/M se indica en el eje Y. El eje X es el siguiente: 1, bleomicina sola; 2, 0,2 µg/ml; 3, 0,39 µg/ml; 4, 0,78 µg/ml; 5, 1,56 µg/ml; 6, 3,125 µg/ml; 7, 6,25 µg/ml; 8, 12,5 µg/ml; 9, 25 µg/ml; y 10, 50 µg/ml. Las secuencias peptídicas son las siguientes: rrrqrrkr, (d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg) (d-Arg)(d-Gln) (d-Arg) (d-Arg)(d-Lys)(d-Lys)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:79); CBP501, (d-Bpa) (d-Ser)(d-Trp)(d-Ser) (d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg) (d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:80); no TAT, (d-Bpa) (d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F) (d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:81); rrrr, (d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser) (d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (d-Arg)(d-Gln)(d-Arg) (d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:82); rrrr, (d-Bpa)(d-Ser) (d-Trp) (d-Ser) (d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln) (d-Arg)(d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:83); rrrq, (d-Bpa) (d-Ser)(d-Trp)(d-Ser) (d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:84); and rrrqr, (d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser) (d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln) (d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:85).

La **Figura 6** muestra la actividad de anulación de G2 de varios péptidos sin (d-Bpa). Se adicionaron los péptidos que se indican a células Jurkat con o sin bleomicina. El % de células G2/M se indica en el eje Y. El eje X es el siguiente: 1, bleomicina sola; 2, 0,2 µg/ml; 3, 0,39 µg/ml; 4, 0,78 µg/ml; 5, 1,56 µg/ml; 6, 3,125 µg/ml; 7, 6,25 µg/ml; 8, 12,5 µg/ml; 9, 25 µg/ml; y 10, 50 µg/ml. Las secuencias de péptidos son las siguientes: CBP0, (d-Arg)(d-Arg) (d-Arg)(d-Gln)(d-Arg) (d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:86); CBP451, (d-Tyr)(d-Ser)(d-Pro) (1-Trp)(1-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln) (d-Arg) (d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:87); CBP452, (d-Tyr)(d-Ser)(1-Pro)(1-Trp)(1-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F) (d-Cha)(d-Arg)(d-Arg) (d-Arg)(d-Gln) (d-Arg) (d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:88); and CBP501, (d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln) (d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:80).

La **Figura 7** muestra la actividad anuladora de G2 de diversas secuencias de péptidos ricos en arginina y en lisina. Los péptidos que se indican se agregaron a las células Jurkat como anteriormente y se calculó el % de células G2/M (eje Y). Las secuencias de péptidos son las siguientes: CBP603, (d-Bpa)(d-Ser) (d-Trp) (d-Ser)(d-Phe4NO2)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln) (d-Arg) (d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:89); CBP607, (d-Bpa) (d-Ser)(d-Trp)(d-Ser) (d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (d-Arg) (d-Arg) (d-Arg) (d-Arg) (d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:90); CBP608, (d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser) (d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (d-Arg) (d-Arg) (d-Arg) (d-Arg) (d-Arg) (d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:91); and CBP609, (d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser) (d-Phe-2,3,4,5,6-F) (d-Cha) (d-Lys) (d-Lys) (d-Lys) (d-Lys)(d-Lys)(d-Lys)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:92).

La **Figura 8** muestra que la ubicación de la porción rica en arginina de la secuencia se puede variar. Los péptidos que se indican se agregaron a las células Jurkat como anteriormente y se calculó el % de células G2/M (eje Y). Las secuencias de péptidos son las siguientes: CBP501, (d-Bpa) (d-Ser)(d-Trp)(d-Ser) (d-Phe-2,3,4,5,6-F) (d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln) (d-Arg) (d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:80); CBP510, (d-Arg)(d-Arg) (d-Gln) (d-Arg)(d-Arg)(d-Arg) (d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F) (d-Ser)(d-Trp) (d-Ser) (d-Bpa) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:93); CBP511, (d-Arg) (d-Arg) (d-Gln) (d-Arg) (d-Arg)(d-Arg) (d-Bpa)(d-Ser) (d-Trp)(d-Ser) (d-Phe-2,3,4,5,6-F) (d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:94); and CBP512, (d-Arg)(d-Arg) (d-Arg) (d-Arg) (d-Arg) (d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser) (d-Bpa) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:95).

La **Figura 9** muestra la estructura de varias secuencias de péptidos sustituidos estudiadas. La actividad de anulación de G2 aumentó con las sustituciones sombreadas claras (*), la actividad de anulación del punto de control de la fase M y/o la toxicidad no específica aumentó con las sustituciones sombreadas más oscuras (**) y permaneció casi igual para el resto de las sustituciones.

La **Figura 10** muestra la inhibición del crecimiento tumoral (carcinoma pancreático humano) en ratones scid después del tratamiento con CBP501 y cisplatino. El día 0 indica el inicio del tratamiento. El tamaño medio del tumor con la desviación estándar para cada grupo de tratamiento se indica en el eje Y y el número de días después del inicio del tratamiento se indica en el eje X.

La **Figura 11** muestra la actividad de anulación de G2 de péptidos que tienen una región de secuencia inhibidora de cinasa y una región de secuencia en base a una secuencia de transducción de VIH-TAT, como anteriormente. El % de células G2/M se indica en el eje Y. El eje X es el siguiente: 1, bleomicina sola; 2, 0,2 µg/ml; 3, 0,39 µg/ml; 4, 0,78 µg/ml; 5, 1,56 µg/ml; 6, 3,125 µg/ml; 7, 6,25 µg/ml; 8, 12,5 µg/ml; 9, 25 µg/ml; y 10, 50 µg/ml. Las secuencias de péptidos son las siguientes: CBP501, (d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser) (d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (d-Arg)(d-Arg)(d-Gln) (d-Arg) (d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:80); CBP700, (d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa) (d-Arg) (d-Arg) (d-Arg) (d-Phe-2,3,4,5,6-F) (d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:96); CBP701, (d-Arg) (d-Arg) (d-Arg) (d-Bpa) (d-Arg) (d-Trp) (d-Arg) (d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:97); CBP702, (d-Arg) (d-Arg) (d-Arg) (d-Arg) (d-Bpa) (d-Arg)(d-Trp) (d-Arg) (d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:98); CBP703, (d-Arg)(d-Arg) (d-Arg)(d-Bpa) (d-Arg) (d-Arg) (d-Arg) (d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:99).

La **Figura 12** muestra una comparación entre la actividad de anulación de G2 y la actividad de anulación de M y/o la toxicidad no específica de péptidos con bleomicina para el análisis de la anulación de G2 y colchicina para la actividad de anulación de M y/o la toxicidad no específica. Los péptidos indicados se agregaron a las células Jurkat con bleomicina o

colchicina. El % de células G2/M se indica en el eje Y. El eje X es el siguiente: 1, bleomicina o colchicina sola; 2, 0,2 µg/ml; 3, 0,39 µg/ml; 4, 0,78 µg/ml; 5, 1,56 µg/ml; 6, 3,125 µg/ml; 7, 6,25 µg/ml; 8, 12,5 µg/ml; 9, 25 µg/ml; y 10, 50 µg/ml. La secuencia de péptidos es la siguiente: CBP501, (d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser) (d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln) (d-Arg) (d-Arg).

La **Figura 13** muestra la estructura molecular de CBP501, (d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser) (d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln) (d-Arg) (d-Arg).

La **Figura 14** muestra el análisis de Kaplan-Meyer de la supervivencia global en todos los pacientes tratados en relación con el WBC basal: curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer, mediana de OS y cociente de riesgo en relación con el WBC basal en todos los pacientes tratados. El cociente de riesgo mejora a medida que disminuye el nivel de corte y alcanza un pico en 8.000/µl WBC como nivel de corte.

La **Figura 15** muestra el análisis de Kaplan-Meyer de la supervivencia global en pacientes inscritos en ICON en relación con el WBC basal: curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer, mediana de OS y cociente de riesgo en relación con el WBC basal en pacientes inscritos en ICON. El cociente de riesgo mejora a medida que disminuye el nivel de corte y alcanza un pico en WBC 8.000/µl como nivel de corte, y la diferencia entre el grupo A y el grupo B fue significativa estadísticamente en el pico.

La **Figura 16** muestra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer, mediana de OS, números de pacientes, cociente de riesgo y valores de p mediante la prueba de Logrank (Mantel-Cox) en relación con el WBC, > 8.000 o < 8.000, en el cribado en todas las poblaciones que se trataron se muestran por los grupos.

La **Figura 17** muestra el aumento de la formación de NET por neutrófilos activados con tratamiento con CBP501.

La **Figura 18** muestra el incremento de los complejos de trombina/antitrombina por CBP501 in vivo.

La **Figura 19** muestra la inhibición de la fagocitosis de los macrófagos M1 y M2 por CBP501 in vitro.

La **Figura 20** muestra la supresión de la liberación de TNF de una línea celular de macrófagos de ratones (RAW264.7).

Descripción detallada

La descripción proporciona compuestos que incluyen péptidos y peptidomiméticos que inhiben la proliferación celular. Por lo tanto, los compuestos que se describen en la presente descripción son útiles para tratar trastornos de proliferación celular o afecciones fisiológicas que se caracterizan por proliferación celular indeseable o no deseada, tales como células tumorales benignas y malignas. La capacidad de los péptidos y peptidomiméticos que se describen en la presente descripción para inhibir la proliferación celular parece deberse al menos en parte a la anulación del punto de control de G2 del ciclo celular. Gracias a que las células pueden inducirse a ingresar al punto de control de G2 del ciclo celular en respuesta al daño a los ácidos nucleicos para permitir que la célula repare el daño antes de que se produzca la replicación del ADN y la división celular, tras inhibir el punto de control de G2, los péptidos y peptidomiméticos que se describen en la presente descripción sensibilizan las células a los agentes y protocolos de tratamiento nocivos a los ácidos nucleicos. Las células que acumulan suficiente daño de los ácidos nucleicos no serán capaces de completar la reparación de los ácidos nucleicos dañados porque el punto de control de G2 está interrumpido. Dichas células exhibirán una disminución de la proliferación (por ejemplo, a causa de la mutación de un gen crítico para la supervivencia que no se repara) y eventualmente sufrirán apoptosis.

Las células que tienen G1 normal son menos susceptibles a la acumulación de ácidos nucleicos dañados, ya que la reparación de los ácidos nucleicos también puede tener lugar durante G1. Por lo tanto, las células normales son menos susceptibles a los efectos de los compuestos que se describen en la presente descripción. Sin embargo, las células que tienen un punto de control de G1 del ciclo celular dañado o interrumpido son más propensas a acumular ácidos nucleicos dañados porque el punto de control de G1 está dañado o interrumpido, lo que hace menos probable que las células puedan reparar completamente los ácidos nucleicos dañados. Por lo tanto, el tratamiento de células con G1 dañado o interrumpido con un péptido o peptidomimético que se describe en la presente descripción que interrumpe el punto de control de G2 hace que las células sean aún menos propensas a poder completar la reparación de los ácidos nucleicos dañados. Las células con G1 dañado o interrumpido son por tanto particularmente sensibles a los péptidos y peptidomiméticos que se describen en la presente descripción. Por lo tanto, los compuestos que se describen en la presente descripción que incluyen péptidos y peptidomiméticos pueden usarse para inhibir o prevenir la proliferación celular en general y en particular para inhibir la proliferación de células que tienen un punto de control de G1 dañado o interrumpido.

Las células que tienen un punto de control del ciclo celular G1 dañado o interrumpido incluyen, pero no se limitan a células que proliferan rápidamente. Los trastornos proliferativos celulares y las condiciones fisiológicas que se caracterizan por células de crecimiento rápido, células de crecimiento indeseable o células que sobreviven en lugar de sufrir apoptosis con frecuencia tienen un punto de control del ciclo celular G1 dañado o interrumpido. Por lo tanto, como parece que la capacidad de los péptidos y peptidomiméticos que se describen en la presente descripción para inhibir la proliferación o estimular la apoptosis se debe, al menos en parte, a la interrupción del punto de control del ciclo celular G2, las células que proliferan rápidamente o indeseablemente a causa de un daño o interrupción del punto de control de G1 constituyen objetivos particularmente atractivos.

El CBP501 es un péptido TAT-S216A inhibidor del punto de control de G2 del ciclo celular (Suganuma, M., y otros. Cancer Res. 59:5887 (1999)). Se empleó un método de cribado que se basa en el fenotipo del ciclo celular para optimizar TAT-S216A para reducir la acumulación de células cancerosas en la fase G2 del ciclo celular en respuesta a agentes que dañan el ADN sin afectar el fenotipo del ciclo celular de las células normales (Sha, S., y otros. Mol. Cancer Ther. 6:147

(2007)). Se encontró que el CBP501 aumenta la concentración de platino y la formación de aductos de ADN-platino en células tumorales sensibles a CBP501 y puede operar, alternativamente, o además de la inhibición/interrupción del punto de control de G2 a través de la inhibición de calmodulina (Mine, N., y otros. *Mol. Cancer Ther* 10:1929 (2011)).

5 Los compuestos que incluyen péptidos y peptidomiméticos que se describen en la presente descripción pueden suprimir la proliferación celular por sí mismos sin tratamientos adicionales que dañen los ácidos nucleicos o que tengan actividad antiproliferativa ya que la interrupción del punto de control de G2 probablemente conducirá a la acumulación de daño a los ácidos nucleicos a medida que las células se dividen. En consecuencia, las células anormales o indeseablemente proliferantes o sobrevivientes pueden tratarse con un compuesto que se describe en la presente descripción solo, o en
10 combinación con un tratamiento que daña los ácidos nucleicos (por ejemplo, un agente químico o un protocolo de tratamiento), para inhibir o prevenir la proliferación de las células o para estimular la apoptosis/catástrofe celular.

A diferencia de los agentes antiproliferativos celulares convencionales, que se dirigen a las células que proliferan rápidamente independientemente de si las células son normales o anormales (por ejemplo, las células cancerosas), los
15 compuestos que se describen en la presente descripción se dirigen preferentemente a las células que tienen un punto de control de G1 del ciclo celular dañado o interrumpido. Por ejemplo, CBP501, a diferencia del cisplatino, no afecta el crecimiento de las células HUVEC (véase, por ejemplo, la Tabla 3). El CBP501 tampoco afecta la detención del ciclo celular en la fase M y/o la toxicidad no específica que induce la colchicina (véase, por ejemplo, la Figura 12). En consecuencia, los compuestos que se describen en la presente descripción son menos propensos a producir efectos secundarios indeseables excesivos asociados con los agentes convencionales de tratamiento antiproliferativo celular, tales como la supresión de la médula ósea, las náuseas, la pérdida de apetito, la diarrea y la caída del cabello. Adicionalmente, gracias a que la gran mayoría de las células cancerosas tienen daño o interrupción del punto de control de G1 del ciclo celular, las células cancerosas exhiben una mayor sensibilidad a los compuestos que se describen en la presente descripción que anulan el punto de control de G2 del ciclo celular. Que las células normales sean menos
20 susceptibles también significa que los compuestos que se describen en la presente descripción, incluidos los péptidos y peptidomiméticos, pueden usarse en cantidades mayores.

De acuerdo con la descripción, se proporcionan compuestos que incluyen péptidos y peptidomiméticos que tienen actividad antiproliferativa celular y/o que anulan el punto de control del ciclo celular de G2. Los péptidos o
30 peptidomiméticos incluyen secuencias que inhiben la proliferación de una célula o que estimulan la apoptosis de una célula. Los péptidos o peptidomiméticos también incluyen secuencias que anulan el punto de control del ciclo celular de G2. Un péptido o una secuencia peptidomimética contigua puede incluir la estructura siguiente: P1, P2, P3, P4, P5, P6 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:1) o P6, P5, P4, P3, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:2); en donde P1 es d- o 1-Cha, d- o 1-Nal(2), d- o 1-(Phe-2,3,4,5,6-F), d- o 1-(Phe-3, 4,5F), d- o 1-(Phe-4CF3), un aminoácido que ocupa un espacio de cadena lateral similar (por ejemplo, d- o 1-Tyr, d- o 1-Phe), o cualquier aminoácido con uno o dos grupo(s) aromáticos, piperidina, pirazina, pirimidina, piperazina, morfina o pirimidina, o un grupo indol, pentaleno, indeno, naftaleno, grupo benzofurano, benzotiofeno, quinolina, indolina, cromano, quinoxalina, quinazolina en la cadena lateral; P2 es d- o 1-Cha, d- o 1-Nal(2), d- o 1-(Phe-2,3,4,5,6-F), d- o 1-(Phe-3, 4,5F), d- o 1-(Phe-4CF3), d- o 1-Bpa, d- o 1-Phe₄NO₂, un aminoácido que ocupa un espacio de cadena lateral similar (por ejemplo, d- o 1-Tyr, d- o 1-Phe), o cualquier aminoácido con uno o dos grupo(s) aromáticos, piperidina, pirazina, pirimidina, piperazina, morfina o pirimidina, o un indol, pentaleno, indeno, naftaleno, benzofurano, benzotiofeno, grupo quinolina, indolina, cromano, quinoxalina, o quinazolina en la cadena lateral; P3, P4, P5 son cualquier aminoácido o uno o más de P3, P4, P5 es una cadena carbonada simple de modo que la distancia entre P2 y P6 sea aproximadamente la misma que la distancia cuando P3, P4, P5 son aminoácidos (d- o 1-Trp es un ejemplo en P4; P6 es d- o 1-Bpa, d- o 1-Phe,NO₂, cualquier aminoácido y d- o 1-Tyr (por ejemplo, d-Ser-d-Tyr), cualquier aminoácido y d- o 1-Phe (por ejemplo, d-Ser-d-Phe), cualquier aminoácido o nada. En varios aspectos, el aminoácido que tiene una cadena de carbono simple es ácido d- o 1-11-aminoundecanoico, ácido d- o 1-10-aminodecanoico, ácido d- o 1-9-aminononanoico, d- o 1-8- ácido aminocacrilico, ácido d- o 1-7-aminoheptanoico, ácido d- o 1-6-aminocaproico, o una estructura similar con uno o más enlaces de carbono insaturados.

50 Un péptido o una secuencia peptidomimética contigua también puede incluir la estructura siguiente: P1, P2, P3, P4, P5, P6 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:3); P6, P5, P4, P3, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:4); P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:5); P1, P2, P3, P4, P5, P6, P12, P11, P10, P9, P8, P7 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:6); P6, P5, P4, P3, P2, P1, P7, P8, P9, P10, P11, P12 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:7); P6, P5, P4, P3, P2, P1, P12, P11, P10, P9, P8, P7 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:8); P7, P8, P9, P10, P11, P12, P1, P2, P3, P4, P5, P6 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:9); P7, P8, P9, P10, P11, P12, P6, P5, P4, P3, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:10); P12, P11, P10, P9, P8, P7, P1, P2, P3, P4, P5, P6 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:11); P12, P11, P10, P9, P8, P7, P6, P5, P4, P3, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:12); P12, P11, P6, P9, P8, P7, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:13); P12, P11, P10, P6, P9, P4, P7, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:14); P1, P2, P7, P8, P9, P6, P11, P12 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:15); o P1, P2, P7, P4, P9, P6, P10, P11, P12 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:16); en donde P1 es d- o 1-Cha, d- o 1-Nal(2), d- o 1-(Phe-2,3,4,5,6-F), d- o 1-(Phe-3, 4,5F), d- o 1-(Phe-4CF3), d- o 1-Bpa, d- o 1-Phe₄NO₂, un aminoácido que ocupa un espacio de cadena lateral similar (por ejemplo, d- o 1-Tyr, d- o 1-Phe), o cualquier aminoácido con uno o dos grupo(s) aromáticos, piperidina, pirazina, pirimidina, piperazina, morfina o pirimidina, o un grupo indol, pentaleno, indeno, naftaleno, benzofurano, benzotiofeno, quinolina, indolina, cromano, quinoxalina o quinazolina en la cadena lateral; P2 es d- o 1-Cha, d- o 1-Nal(2), d- o 1-(Phe-2,3,4,5,6-F), d- o 1-(Phe-3, 4,5F), d- o 1-(Phe-4CF3), o un aminoácido que ocupa un espacio de cadena lateral similar (por ejemplo, d- o 1-Tyr, d- o 1-Phe), o cualquier aminoácido con uno o dos grupo(s) aromáticos, piperidina, pirazina, pirimidina, piperazina, morfina o pirimidina, o un grupo indol,
65

- pentateno, indeno, naftaleno, grupo(s) benzofurano, benzotiofeno, quinolina, indolina, cromano, quinoxalina, quinazolina en la cadena lateral; P3, P4, P5 son cualquier aminoácido o uno o más de P3, P4, P5 es una cadena carbonada simple de modo que la distancia entre P2 y P6 es aproximadamente la misma que la distancia cuando cada uno de P3, P4, P5 son aminoácidos (d- o 1-Trp es un ejemplo en P4); P6 es d- o 1-Bpa, d- o 1-Phe₄NO₂, cualquier aminoácido y d- o 1-Tyr (por ejemplo, d-Ser-d-Tyr), cualquier aminoácido y d- o 1-Phe (por ejemplo, d-Ser-d-Phe), y al menos tres de P7, P8, P9, P10, P11, P12 son aminoácidos básicos y el resto es cualquier aminoácido o está ausente. En varios aspectos, el aminoácido que tiene una cadena carbonada simple es ácido d- o 1-11-aminoundecanoico, ácido d- o 1-10-aminodecanoico, ácido d- o 1-9-aminononanoico, ácido d- o 1-8-aminocaprílico, ácido d- o 1-7-aminoheptanoico, ácido d- o 1-6-aminocaproico o una estructura similar con uno o más enlaces de carbono insaturados.
- Un péptido o una secuencia peptidomimética contigua puede incluir además la estructura siguiente: P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:17); P12, P11, P10, P9, P8, P7, P6, P5, P4, P3, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:18); P12, P11, P10, P6, P9, P4, P7, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:19); o P1, P2, P7, P4, P9, P6, P10, P11, P12 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:20); en donde P1 es d- o 1-Cha, d- o 1-Nal(2), d- o 1-(Phe-2,3,4,5,6-F), d- o 1-(Phe-3, 4,5F), d- o 1-(Phe-4CF3), d- o 1-Bpa, d- o 1-Phe₄NO₂, un aminoácido que ocupa un espacio de cadena lateral similar (por ejemplo, d- o 1-Tyr, d- o 1-Phe), o cualquier aminoácido con uno o dos grupo(s) aromáticos, piperidina, pirazina, pirimidina, piperazina, morfolina o pirimidina, o un grupo indol, pentateno, indeno, naftaleno, benzofurano, benzotiofeno, quinolina, indolina, cromano, quinoxalina o quinazolina en la cadena lateral; P2 es d- o 1-Cha, d- o 1-Nal(2), d- o 1-(Phe-2,3,4,5,6-F), d- o 1-(Phe-3, 4,5F), d- o 1-(Phe-4CF3), un aminoácido que ocupa un espacio de cadena lateral similar (por ejemplo, d- o 1-Tyr, d- o 1-Phe), o cualquier aminoácido con uno o dos grupo(s) aromáticos, piperidina, pirazina, pirimidina, piperazina, morfolina o pirimidina, o un grupo indol, pentateno, indeno, naftaleno, benzofurano, benzotiofeno, quinolina, indolina, cromano, quinoxalina, quinazolina en la cadena lateral; P3, P4, P5 son cualquier aminoácido o uno o más de P3, P4, P5 es una cadena carbonada simple de modo que la distancia entre P2 y P6 es aproximadamente la misma que la distancia cuando cada uno de P3, P4, P5 son aminoácidos (d- o 1-Trp es un ejemplo en P4); P6 es d- o 1-Bpa, d- o 1-Phe₄NO₂, cualquier aminoácido y d- o 1-Tyr (por ejemplo, d-Ser-d-Tyr), cualquier aminoácido y d- o 1-Phe (por ejemplo, d-Ser-d-Phe), cualquier aminoácido, o nada; y al menos tres de P7, P8, P9, P10, P11, P12 son aminoácidos básicos y el resto es cualquier aminoácido o está ausente. En varios aspectos, el aminoácido que tiene una cadena carbonada simple es ácido d- o 1-aminoundecanoico o ácido d- o 1-8-aminocaprílico.
- Un péptido o una secuencia peptidomimética contigua puede incluir además la estructura siguiente: P1, P2, P3, P4, P5, P6 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:21) o P6, P5, P4, P3, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:22); en donde P1 es d- o 1-Cha, d- o 1-Nal(2), d- o 1-(Phe-2,3,4,5,6-F), d- o 1-(Phe-3, 4,5F), d- o 1-(Phe-4CF3), d- o 1-Bpa, d- o 1-Phe₄NO₂, d- o 1-Tyr, o d- o 1-Phe; P2 es d- o 1-Cha, d- o 1-Nal(2), d- o 1-(Phe-2,3,4,5,6-F), d- o 1-(Phe-3, 4,5F), d- o 1-(Phe-4CF3), d- o 1-Bpa, d- o 1-Phe₄NO₂, d- o 1-Tyr, o d- o 1-Phe; P3 es d- o 1-serina, d- o 1-arginina, d- o 1-cisteína, d- o 1-prolina, o d- o 1-asparagina; P4 es d- o 1-triptófano; y P5 es d- o 1-serina, d- o 1-arginina, o d- o 1-asparagina; o P3, P4, P5 es un solo ácido d- o 1-aminoundecanoico o un solo ácido d- o 1-8-aminocaprílico; P6 es d- o 1-Bpa, d- o 1-Phe₄NO₂, (d-Ser-d-Tyr) o (d-Ser-d-Phe).
- Un péptido o una secuencia peptidomimética contigua puede incluir además la estructura siguiente: P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:23); P1, P2, P3, P4, P5, P6, P12, P11, P10, P9, P8, P7 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:24); P6, P5, P4, P3, P2, P1, P7, P8, P9, P10, P11, P12 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:25); P6, P5, P4, P3, P2, P1, P12, P11, P10, P9, P8, P7 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:26); P7, P8, P9, P10, P11, P12, P1, P2, P3, P4, P5, P6 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:27); P7, P8, P9, P10, P11, P12, P6, P5, P4, P3, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:28); P12, P11, P10, P9, P8, P7, P1, P2, P3, P4, P5, P6 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:29); P12, P11, P10, P9, P8, P7, P6, P5, P4, P3, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:30); P12, P11, P6, P9, P8, P7, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:31); P12, P11, P10, P6, P9, P4, P7, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:32); P1, P2, P7, P8, P9, P6, P11, P12 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:33); o P1, P2, P7, P4, P9, P6, P10, P11, P12 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:34); en donde P1 es d- o 1-Cha, Nal(2), d- o 1-(Phe-2,3,4,5,6-F), d- o 1-(Phe-3,4,5F), d- o 1-(Phe-4CF3), d- o 1-Bpa, d- o 1-Phe₄NO₂, d- o 1-Tyr, o d- o 1-Phe; P2 es d- o 1-Cha, d- o 1-Nal(2), d- o 1-(Phe-2,3,4,5,6-F), d- o 1-(Phe-3,4,5F), d- o 1-(Phe-4CF3), d- o 1-Bpa, d- o 1-Phe₄NO₂, d- o 1-Tyr, o d- o 1-Phe; P3 es d- o 1-serina, d- o 1-arginina, d- o 1-cisteína, d- o 1-prolina, o d- o 1-asparagina; P4 es d- o 1-triptófano; P5 es d- o 1-serina, d- o 1-arginina, o d- o 1-asparagina; o P3, P4, P5 es un solo ácido d- o 1-aminoundecanoico o un solo ácido d- o 1-8-aminocaprílico; P6 es d- o 1-Bpa, d- o 1-Phe₄NO₂, (d-Ser-d-Tyr), o (d-Ser-d-Phe); y al menos tres de P7, P8, P9, P10, P11, P12 son d- o 1-Arg o d- o 1-Lys y el resto es cualquier aminoácido o está ausente.
- Adicionalmente, un péptido o una secuencia peptidomimética contigua puede incluir la estructura siguiente: P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:35); P12, P11, P10, P9, P8, P7, P6, P5, P4, P3, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:36); P12, P11, P10, P6, P9, P4, P7, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:37); o P1, P2, P7, P4, P9, P6, P10, P11, P12 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:38); en donde P1 es d- o 1-Cha, o d- o 1-Nal(2); P2 es d- o 1-(Phe-2,3,4,5,6-F), d- o 1-(Phe-3,4,5F), d- o 1-(Phe-4CF3); y al menos tres de P7, P8, P9, P10, P11, P12 son d- o 1-Arg y el resto es cualquier aminoácido o está ausente; P3 es d- o 1-serina; P4 es d- o 1-triptófano; P5 es d- o 1-serina o d- o 1-asparagina; P6 es d- o 1-Bpa, d- o 1-Phe₄NO₂, (d- o 1-Ser-d- o 1-Tyr), o (d- o 1-Ser-d- o 1-Phe).
- Pero además, un péptido o una secuencia peptidomimética contigua puede incluir la estructura siguiente: P1, P2, P3, P4, P5, P6 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:39) o P6, P5, P4, P3, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:40); en donde P1 es d- o 1-Cha, o d- o 1-Nal(2); P2 es (d- o 1-Phe-2,3,4,5,6-F), (d- o 1-Phe-3,4,5F) o (d- o 1-Phe-4CF3); P3 es d- o 1-Ser; P4 es

d- o 1-Trp; P5 es d- o 1-Ser; P6 es d- o 1-Bpa, o (d- o 1-Ser-d- o 1-Tyr).

Además, un péptido o una secuencia peptidomimética contigua puede incluir la estructura siguiente: P1, P2, P3, P4, P5, P6 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:41); P6, P5, P4, P3, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:42); P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:43); P1, P2, P3, P4, P5, P6, P12, P11, P10, P9, P8, P7 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:44); P6, P5, P4, P3, P2, P1, P7, P8, P9, P10, P11, P12 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:45); P6, P5, P4, P3, P2, P1, P12, P11, P10, P9, P8, P7 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:46); P7, P8, P9, P10, P11, P12, P1, P2, P3, P4, P5, P6 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:47); P7, P8, P9, P10, P11, P12, P6, P5, P4, P3, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:48); P12, P11, P10, P9, P8, P7, P1, P2, P3, P4, P5, P6 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:49); P12, P11, P10, P9, P8, P7, P6, P5, P4, P3, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:50); P12, P11, P6, P9, P8, P7, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:51); P12, P11, P10, P6, P9, P4, P7, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:52); P1, P2, P7, P8, P9, P6, P11, P12 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:53); o P1, P2, P7, P4, P9, P6, P10, P11, P12 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:54); en donde P1 es d- o 1-Cha, o d- o 1-Nal(2); P2 es (d- o 1-Phe-2,3,4,5,6-F), (d- o 1-Phe-3,4,5F) o (d- o 1-Phe-4CF3); P3 es cualquier aminoácido (por ejemplo, d- o 1-Ser, o d- o 1-Pro); P4 es d- o 1-Trp; P5 es cualquier aminoácido (por ejemplo, d- o 1-Ser); P7 es d- o 1-Arg; P8 es d- o 1-Arg; P9 es d- o 1-Arg; P10 es d- o 1-Gln o d- o 1-Arg; P11 es d- o 1-Arg; P12 es d- o 1-Arg; P6 es d- o 1-Bpa o (d- o 1-Ser-d- o 1-Tyr).

Un péptido o una secuencia peptidomimética contigua también puede incluir la estructura siguiente: P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:55); P12, P11, P10, P9, P8, P7, P6, P5, P4, P3, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:56); P12, P11, P10, P6, P9, P4, P7, P2, P1 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:57); o P1, P2, P7, P4, P9, P6, P10, P11, P12 (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:58); en donde P1 es d- o 1-Cha o d- o 1-Nal(2); P2 es (d- o 1-Phe-2,3,4,5,6-F); P3 es d- o 1-Ser; P4 es d- o 1-Trp; P5 es d- o 1-Ser; P7 es d- o 1-Arg; P8 es d- o 1-Arg; P9 es d- o 1-Arg; P10 es d- o 1-Gln o d- o 1-Arg; P11 es d- o 1-Arg; P12 es d- o 1-Arg; P6 es d- o 1-Bpa o (d- o 1-Ser-d- o 1-Tyr).

Un péptido o una secuencia peptidomimética contigua puede incluir además la estructura siguiente: (d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:99); (d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:100); (d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:59); (d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:60); (d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Bpa)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:61); (d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Bpa)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:62); (d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Bpa)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:63); (d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Bpa)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:64); (d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Bpa)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:65); (d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Bpa)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:66); (d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser), (d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:67); (d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:68); (d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:69); (d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg)(d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:70); (d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg)(d-Trp)(d-Arg)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:71); (d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Arg)(d-Trp)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg)(d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:72); (d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg)(d-Trp)(d-Arg)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:73); (d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Arg)(d-Trp)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:74); (d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:75); o (d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:76).

Adicionalmente, un péptido o una secuencia peptidomimética contigua puede incluir la estructura siguiente:

(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:77).

Los péptidos y peptidomiméticos que se describen en la presente descripción contienen opcionalmente una secuencia de poli-lis y/o arg para ayudar a atravesar la membrana celular. Gracias a que otras secuencias de aminoácidos (por ejemplo, HIV tat, ligandos para receptores/proteínas de la superficie celular, etc.) son capaces de atravesar la membrana y pueden usarse otras moléculas para facilitar la entrada a la célula de péptidos y peptidomiméticos anuladores de G2 (por ejemplo, liposomas, micelas y otras moléculas de lípidos, virales y otros vectores, electroporación, etc.), la inclusión de las secuencias de poli-lis y/o poli-arg es opcional. Por lo tanto, adicionalmente, los péptidos y peptidomiméticos puede que no tengan una secuencia de poli-lis y/o arg que ayude con la entrada celular. Por ejemplo, en dos aspectos particulares, una secuencia mínima sin una secuencia de poli-lis/arg que ayuda con el traspaso de la membrana celular puede incluir P6, P5, P4, P3, P2, P1, por ejemplo, d-Bpa, d-Ser, d-Trp, d-Ser, d-Phe-2,3,4,5,6F, d-Cha (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:101); y d-Tyr, d-Ser, d-Pro, d-Trp, d-Ser, d-Phe-2,3,4,5,6F, d-Cha (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:102). En dos aspectos particulares adicionales, una secuencia mínima sin una secuencia de poli-lis/arg que ayude con el traspaso de la membrana celular incluye, por ejemplo, d-Bpa, d-Cys, d-Trp, d-Ser, d-Phe-2,3,4,5,6F, d-Cha, d-Cys (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:103); y d-Tyr, d-Cys, d-Pro, d-Trp, d-Ser, d-Phe-2,3,4,5,6F, d-Cha, d-Cys (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:104);

los residuos Cys se ciclan opcionalmente.

Como se discutió, los compuestos que se describen en la presente descripción tienen actividad antiproliferativa celular o actividad de anulación de G2 sola. La actividad antiproliferativa celular puede aumentarse tras combinar los compuestos que se describen en la presente descripción con tratamientos que causan daño a los ácidos nucleicos directamente o indirectamente. La actividad antiproliferativa celular puede aumentarse también tras combinar los compuestos que se describen en la presente descripción con tratamientos que inhiben la proliferación celular, ya sea que los tratamientos dañen los ácidos nucleicos o no. Por lo tanto, la descripción proporciona además composiciones que incluyen un compuesto que se describe en la presente descripción (por ejemplo, un péptido o secuencia peptidomimética) y un agente que daña los ácidos nucleicos, y composiciones que incluyen un compuesto que se describe en la presente descripción (por ejemplo, un péptido o secuencia peptidomimética) y un agente antiproliferativo.

Como se usa en la presente descripción, los términos "anular el punto de control de G2 del ciclo celular", "interrumpir el punto de control de G2 del ciclo celular", "dañar el punto de control de G2 del ciclo celular" y las variaciones gramaticales de estos, significa inhibir una célula para detener el ciclo celular en el punto de control de G2. Una célula en la que se anula el punto de control de G2 del ciclo celular exhibe una disminución en el tiempo en que la célula está en el punto de control de G2, que puede variar desde la ausencia de un punto de control de G2 hasta un punto de control de G2 con una disminución en la duración de minutos, horas, días, semanas o más en condiciones apropiadas. Por lo tanto, una célula en contacto con un compuesto que se describe en la presente descripción tiene un tiempo de control de G2 más corto de lo que la célula normalmente tendría en ausencia del compuesto. Por ejemplo, una disminución en la duración del punto de control de G2 significaría que una célula que está en G2 durante un cierto tiempo, por ejemplo, 4 horas, cuando se pone en contacto con el compuesto que se describe en la presente descripción, está en G2 por menos de 4 horas, por ejemplo, 3,5, 3, 2,5, 2, 1 o menos horas.

Como se usa en la presente descripción, el término "apoptosis" se refiere a la muerte celular programada, y los cambios que se asocian en la fisiología celular, por ejemplo, fragmentación de ácidos nucleicos, activación de caspasas, etc., como se entiende en la técnica. El término "catástrofe" significa muerte celular como resultado de un error en el proceso mitótico. En la catástrofe, están presentes algunos rasgos que son característicos de la apoptosis, por ejemplo, la activación de caspasas, la condensación de los cromosomas, etc.

Como se usa en la presente descripción, los términos "péptido", "polipéptido" y "proteína" se usan indistintamente y se refieren a dos o más aminoácidos unidos covalentemente por un enlace amida o un equivalente no amida. Los péptidos que se describen en la presente descripción pueden ser de cualquier longitud. Por ejemplo, los péptidos pueden tener de aproximadamente 5 a 100 o más residuos, tales como 5 a 12, 12 a 15, 15 a 18, 18 a 25, 25 a 50, 50 a 75, 75 a 100, o más en longitud. Los péptidos que se describen en la presente descripción incluyen los isómeros 1- y d, y las combinaciones de los isómeros 1- y d. Los péptidos pueden incluir modificaciones que se asocian típicamente con el procesamiento postraduccional de las proteínas, por ejemplo, ciclación (por ejemplo, enlace disulfuro o amida), fosforilación, glicosilación, carboxilación, ubiquitinación, miristilación o lipidación.

Los péptidos que se describen en la presente descripción incluyen además compuestos que tienen análogos estructurales y funcionales de aminoácidos, por ejemplo, peptidomiméticos que tienen aminoácidos sintéticos o no naturales o análogos de aminoácidos, siempre que el mimético tenga una o más funciones o actividades. Por lo tanto, los compuestos que se describen en la presente descripción incluyen formas "miméticas" y "peptidomiméticas".

Como se usa en la presente descripción, los términos "mimético" y "peptidomimético" se refieren a un compuesto químico sintético que tiene sustancialmente las mismas características estructurales y/o funcionales de los péptidos que se describen en la presente descripción. El mimético puede estar completamente compuesto de análogos de aminoácidos sintéticos, no naturales, o puede ser una molécula quimérica que incluye uno o más aminoácidos de péptidos naturales y uno o más análogos de aminoácidos no naturales. El mimético también puede incorporar cualquier número de sustituciones conservadoras de aminoácidos naturales siempre que tales sustituciones no destruyan la actividad del mimético. Al igual que con los polipéptidos que se describen en la presente descripción que son variantes conservadoras, las pruebas de rutina pueden usarse para determinar si un mimético tiene la actividad requerida, por ejemplo, que tenga actividad detectable de anulación del punto de control de G2 del ciclo celular. Un mimético, cuando se administra a un sujeto o se pone en contacto con una célula, que interrumpe de manera detectable el punto de control de G2 del ciclo celular, tendría por lo tanto actividad de anulación del punto de control de G2.

Las composiciones de péptidos miméticos pueden contener cualquier combinación de componentes estructurales no naturales, que son típicamente de tres grupos estructurales: a) grupos de enlace de residuos distintos de los enlaces de enlace amida natural ("enlace peptídico"); b) residuos no naturales en lugar de residuos de aminoácidos naturales; o c) residuos que inducen mimetismo estructural secundario, es decir, inducen o estabilizan una estructura secundaria, por ejemplo, un giro beta, un giro gamma, una lámina beta, una conformación de hélice alfa y similares. Por ejemplo, un polipéptido puede caracterizarse como mimético cuando uno o más de los residuos se unen por medios químicos distintos de un enlace amida. Los residuos peptidomiméticos individuales pueden unirse mediante enlaces amida, enlaces químicos no naturales y no amida, otros enlaces químicos o medios de acoplamiento que incluyen, por ejemplo, glutaraldehído, ésteres de N-hidroxisuccinimida, maleimidas bifuncionales, N, N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o N, N'-diisopropilcarbodiimida (DIC). Los grupos de enlace alternativos al enlace amida incluyen, por ejemplo, cetometileno (por

ejemplo, $-C(=O)-CH_2-$ para $-C(=O)-NH-$, aminometileno (CH_2-NH), etileno, olefina ($CH=CH$), éter (CH_2-O), tioéter (CH_2-S), tetrazol (CN_4), tiazol, retroamida, tioamida o éster (véase, por ejemplo, Spatola (1983) in Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins, Vol. 7, pp 267-357, "Peptide and Backbone Modifications," Marcel Decker, NY).

5 Como se discutió, un péptido puede caracterizarse como un mimético si contiene uno o más residuos no naturales en lugar de un residuo de aminoácido natural. Los residuos no naturales se conocen en la técnica. Los ejemplos no limitantes
particulares de residuos no naturales útiles como miméticos de residuos de aminoácidos naturales son miméticos de
aminoácidos aromáticos que incluyen, por ejemplo, D- o L-naftilalanina; D- o L-fenilglicina; D- o L-2-tiencilalanina; D- o L-
10 1, -2, 3- o 4-pirenilalanina; D- o L-3-tiencilalanina; D- o L-(2-piridinil)-alanina; D- o L-(3-piridinil)-alanina; D- o L-(2-
pirazinil)-alanina; D- o L-(4-isopropil)-fenilglicina; D-(trifluorometil)-fenilglicina; D-(trifluorometil)-fenilalanina; D-p-fluoro-
fenilalanina; D- o L-p-bifenilfenilalanina; K- o L-p-metoxi-bifenilfenilalanina; D- o L-2-indol(alquil)alaninas; y D- o L-
alquilalaninas, donde el alquilo puede ser metilo, etilo, propilo, hexilo, butilo, pentilo, isopropilo, iso-butilo, sec-isotilo, iso-
pentilo sustituido o no sustituido, o un aminoácido no ácido. Los anillos aromáticos de un aminoácido no natural que
15 pueden usarse en lugar de anillos aromáticos naturales incluyen, por ejemplo, anillos aromáticos de tiazolilo, tiofenilo,
pirazolilo, bencimidazolilo, naftilo, furanilo, pirrolilo y piridilo.

Los miméticos de aminoácidos ácidos pueden generarse por sustitución con aminoácidos no carboxilatos mientras se
mantiene una carga negativa; (fosfono)alanina; y treonina sulfatada. Los grupos laterales de carboxilo (por ejemplo,
aspartilo o glutamilo) también pueden modificarse selectivamente por reacción con carbodiimidas ($R'-N-C-N-R'$) que
20 incluyen, por ejemplo, 1-ciclohexil-3(2-morfolinil-(4-etil) carbodiimida o 1-etil-3(4-azonia-4,4-dimetolpentil) carbodiimida.
Los grupos aspartilo o glutamilo también pueden convertirse en grupos asparaginilo y glutaminilo por reacción con iones
amonio.

Los miméticos de aminoácidos básicos pueden generarse mediante sustitución, por ejemplo, con los aminoácidos ornitina,
25 citrulina o ácido (guanidino)-acético o ácido (guanidino)alquil-acético, donde el alquilo puede ser metilo, etilo, propilo,
hexilo, butilo, pentilo, isopropilo, isobutilo, sec-isotilo, iso-pentilo o un aminoácido no ácido sustituido o no sustituido,
adicionalmente a lisina y arginina. El derivado de nitrilo (por ejemplo, que contiene la porción CN en lugar de COOH)
puede sustituirse por asparagina o glutamina. Los residuos de asparaginilo y glutaminilo pueden desaminarse a los
residuos de aspartilo o glutamilo correspondientes.

30 Los miméticos de arginina pueden generarse tras hacer reaccionar arginilo con uno o más reactivos que incluyen, por
ejemplo, fenilglicoxal, 2,3-butanodiona, 1,2-ciclohexanodiona, o ninhidrina, opcionalmente en condiciones alcalinas. Los
miméticos de residuos de tirosina pueden generarse tras hacer reaccionar tirosilo con compuestos aromáticos de diazonio
o tetranitrometano. El N-acetilimidizol y el tetranitrometano pueden usarse para formar especies de O-acetil tirosilo y
35 derivados de 3-nitro, respectivamente.

Los miméticos de lisina pueden generarse (y pueden alterarse los residuos amino terminales) tras hacer reaccionar lisinilo
con anhídridos de ácido carboxílico succínico u otros. La lisina y otros miméticos de residuos que contienen alfa-amino
también pueden generarse mediante la reacción con imidoésteres, como picolinimidato de metilo, fosfato de piridoxal,
40 piridoxal, cloroborohidruro, ácido trinitrobencenosulfónico, O-metilisourea, 2,4, pentanodiona, y reacciones con glioxilato
catalizadas por transaminasa.

Los miméticos de metionina pueden generarse mediante la reacción con sulfóxido de metionina. Los miméticos de prolina
incluyen, por ejemplo, ácido pipercolico, ácido tiazolidina carboxílico, 3- o 4- hidroxiprolina, deshidroprolina, 3- o 4-
45 metilprolina y 3,3-dimetilprolina. Los miméticos de histidina pueden generarse tras hacer reaccionar histidilo con
dietilprocarbonato o bromuro de parabromofenacilo. Otros miméticos incluyen, por ejemplo, los generados mediante
hidroxilación de prolina y lisina; fosforilación de los grupos hidroxilo de residuos serilo o treonilo; metilación de los grupos
alfa-amino de lisina, arginina e histidina; acetilación de la amina N-terminal; metilación de residuos de amida de la cadena
principal o sustitución con N-metil aminoácidos; o amidación de grupos carboxilo C-terminales.

50 También pueden reemplazarse uno o más residuos por un aminoácido (o residuo peptidomimético) de quiralidad opuesta.
Por lo tanto, cualquier aminoácido que esté naturalmente en la configuración L (que también puede denominarse R o S,
en dependencia de la estructura de la entidad química) puede reemplazarse con el mismo aminoácido o un mimético, de
quiralidad opuesta, que se denomina D-aminoácido, pero que adicionalmente puede denominarse como las formas R o
55 S.

Los péptidos y peptidomiméticos que se describen en la presente descripción incluyen además formas modificadas de las
secuencias que se explican en la presente descripción, siempre que la forma modificada conserve, al menos en parte, la
función del péptido o peptidomimético no modificado o de referencia. Por ejemplo, un péptido o peptidomimético
60 modificado retendrá al menos una parte de la actividad inhibidora de la proliferación celular o anuladora de G2, pero la
actividad inhibidora de la proliferación celular o anuladora de G2 puede haber aumentado o disminuido en relación con el
péptido o peptidomimético de referencia.

Los péptidos y peptidomiméticos modificados pueden tener uno o más residuos de aminoácidos sustituidos con otro
65 residuo, agregados a la secuencia o eliminados de la secuencia. El péptido o peptidomimético modificado puede tener
una o más sustituciones, adiciones o deleciones de aminoácidos (por ejemplo, 1-3, 3-5, 5-10 o más). En un aspecto, la

sustitución es con un aminoácido o mimético cuya cadena lateral ocupa un espacio similar al del aminoácido o mimético de referencia (el aminoácido o mimético que se sustituye). En otro aspecto más, la sustitución es con un aminoácido no humano que es estructuralmente similar al residuo humano. En un aspecto particular, la sustitución es una sustitución conservadora de aminoácidos.

5

Como se usa en la presente descripción, el término "espacio similar" significa una porción química que ocupa un espacio tridimensional de tamaño similar a una porción de referencia. Típicamente, una porción que ocupa un espacio similar tendrá un tamaño similar a la porción de referencia. Un aminoácido o mimético que "ocupa un espacio de cadena lateral similar" tiene una cadena lateral que ocupa un espacio tridimensional de tamaño similar al aminoácido o mimético de referencia. Los ejemplos específicos para d-(Phe-2,3,4,5,6-F), 1-(Phe-2,3,4,5,6-F), d-(Phe-3,4,5F), 1-(Phe-3,4,5F), d-(Phe-4CF3) o 1-(Phe-4CF3), son (1 o d-Phe-2R1,3R2,4R3,5R4,6R5) donde R1,R2,R3,R4,R5 pueden ser cloruro, bromuro, fluoruro, yoduro, hidrógeno, óxido de hidrógeno o estar ausentes. Para moléculas pequeñas, por ejemplo, fluoruro que tiene un tamaño de aproximadamente 1 Angstrom, un espacio similar puede ser la ausencia de una porción.

10

Una "sustitución conservadora" es la sustitución de un aminoácido por un residuo biológico, químico o estructuralmente similar. Biológicamente similar significa que la sustitución es compatible con la actividad biológica, por ejemplo, actividad antiproliferativa celular o actividad anuladora de G2. Estructuralmente similar significa que los aminoácidos tienen cadenas laterales con una longitud similar, como alanina, glicina y serina, o tienen un tamaño similar. La similitud química significa que los residuos tienen la misma carga o son hidrofílicos o hidrofóbicos. Los ejemplos particulares incluyen la sustitución de un residuo hidrofóbico, como isoleucina, valina, leucina o metionina por otro, o la sustitución de un residuo polar por otro, como la sustitución de arginina por lisina, ácido glutámico por ácido aspártico, o glutamina por asparagina, serina por treonina, y similares.

20

Los péptidos y peptidomiméticos que se describen en la presente descripción por lo tanto incluyen péptidos y peptidomiméticos que tienen una secuencia que no es idéntica a una secuencia de péptidos y secuencias de peptidomiméticos que se exponen en la Tabla 1. Un péptido o peptidomimético puede tener una secuencia que tenga 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más de identidad con una secuencia establecida en la Tabla 1. En un aspecto, la identidad está sobre un área definida de la secuencia, por ejemplo, los residuos 3-5 amino o carboxi terminales.

25

Los compuestos que se describen en la presente descripción, que incluyen péptidos y peptidomiméticos, pueden producirse y aislarse mediante el uso de cualquier método conocido en la técnica. Los péptidos pueden sintetizarse, completamente o en parte, mediante el uso de métodos químicos (véase, por ejemplo, Caruthers (1980) *Nucleic Acids Res. Symp. Ser.* 215-223; Horn (1980) *Nucleic Acids Res. Symp. Ser.* 225-232; y Banga, A.K., *Therapeutic Peptides and Proteins, Formulation, Processing and Delivery Systems* (1995) Technomic Publishing Co., Lancaster, PA). La síntesis de péptidos puede realizarse mediante el uso de diversas técnicas en fase sólida (véase, por ejemplo, Roberge (1995) *Science* 269:202; Merrifield (1997) *Methods Enzymol.* 289: 3-13) y puede lograrse la síntesis automatizada, por ejemplo, mediante el uso del sintetizador de péptidos ABI 431A (Perkin Elmer) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

30

Los residuos sintéticos individuales y los polipéptidos que incorporan miméticos pueden sintetizarse mediante el uso de una variedad de procedimientos y metodologías conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, *Organic Syntheses Collective Volumes*, Gilman, y otros. (Eds) John Wiley & Sons, Inc., NY). Los péptidos y los péptidomiméticos también pueden sintetizarse mediante el uso de metodologías combinatorias. Se conocen bien las técnicas para generar bibliotecas de péptidos y peptidomiméticos, e incluyen, por ejemplo, las técnicas de multipina, bolsa de té, y mezcla de par dividido (véase, por ejemplo, al-Obeidi (1998) *Mol. Biotechnol.* 9:205-223; Hruby (1997) *Curr. Opin. Chem Biol.* 1: 114-119; Ostergaard (1997) *Mol. Divers.* 3:17-27; y Ostresh (1996) *Methods Enzymol.* 267:220-234). Los péptidos modificados pueden producirse adicionalmente mediante métodos de modificación química (véase, por ejemplo, Belousov (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3440-3444; Frenkel (1995) *Free Radic. Biol. Med.* 19:373-380; y Blommers (1994) *Biochemistry* 33:7886-7896).

35

Los péptidos pueden también sintetizarse y expresarse como proteínas de fusión con uno o más dominios adicionales unidos a los mismos para producir un péptido más inmunogénico, aislar más fácilmente un péptido que se sintetice recombinantemente, o identificar y aislar anticuerpos o células B que expresan anticuerpos. Los dominios que facilitan la detección y la purificación incluyen, por ejemplo, péptidos quelantes de metales tales como tractos de polihistidina y módulos de histidina-triptófano que permiten la purificación en metales inmovilizados; dominios de proteína A que permiten la purificación de inmunoglobulina inmovilizada; y el dominio que se usa en el sistema de purificación de extensión/afinidad FLAGS (Immunex Corp, Seattle WA). La inclusión de una secuencia enlazadora escindible tal como el Factor Xa o enterocinasa (Invitrogen, San Diego CA) entre un dominio de purificación y el péptido puede usarse para facilitar la purificación de péptidos. Por ejemplo, un vector de expresión puede incluir una secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido unida a seis residuos de histidina seguido de una tiorredoxina y un sitio de escisión de enterocinasa (véase, por ejemplo, Williams (1995) *Biochemistry* 34:1787-1797; Dobeli (1998) *Protein Expr. Purif.* 12:404-14). Los residuos de histidina facilitan la detección y purificación de la proteína de fusión mientras que el sitio de escisión de enterocinasa proporciona un medio para purificar el péptido del resto de la proteína de fusión. Se conoce en la técnica la tecnología perteneciente a los vectores que codifican proteínas de fusión y la aplicación de proteínas de fusión (véase, por ejemplo, Kroll (1993) *DNA Cell. Biol.*, 12:441-53).

45

En la presente descripción también se describen los ácidos nucleicos que codifican los péptidos que se describen en la

55

60

65

presente descripción. Un ácido nucleico puede codificar secuencias peptídicas que se describen en la presente descripción que tienen una longitud de aproximadamente 8 a 12, 12 a 15, 15 a 18, 15 a 20, 18 a 25, 20 a 25, 25 a 35, 25 a 50 o 50 a 100 aminoácidos o más de longitud.

- 5 Los términos "ácido nucleico" y "polinucleótido" se usan indistintamente en la presente descripción para referirse a todas las formas de ácido nucleico, que incluyen el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN). Los ácidos nucleicos pueden ser dobles, monocatenarios o triples, lineales o circulares. Los ácidos nucleicos incluyen ADN genómico, ADNc y antisentido. El ácido nucleico ARN puede ser ARNm empalmado o no empalmado, ARNr, ARNt o antisentido (por ejemplo, ARNi). Los ácidos nucleicos que se describen en la presente descripción incluyen naturales, sintéticos, así como
- 10 análogos de nucleótidos y derivados. Dichos polinucleótidos alterados o modificados incluyen análogos que proporcionan por ejemplo, resistencia a la nucleasa. Las longitudes de los ácidos nucleicos también pueden ser menores que las secuencias peptídicas ejemplificadas. Por ejemplo, una subsecuencia de cualquiera de las secuencias peptídicas puede codificar un péptido que tiene actividad antiproliferativa o anuladora de G2.
- 15 Los ácidos nucleicos pueden producirse mediante el uso de cualquiera de los métodos de clonación y síntesis química estándar que se conocen bien y pueden alterarse intencionalmente mediante mutagénesis de sitio dirigido u otras técnicas recombinantes conocidas por los expertos en la técnica. La pureza de los polinucleótidos se puede determinar mediante secuenciación, electroforesis en gel y similares.
- 20 Los ácidos nucleicos que se describen en la presente descripción pueden insertarse en una construcción de ácido nucleico en la que un "elemento de control de expresión" influye o regula la expresión del ácido nucleico, la combinación se denomina "casete de expresión". El término "elemento de control de expresión" significa uno o más elementos de secuencia que regulan o influyen en la expresión de una secuencia de ácido nucleico a la que se unen operativamente. Un elemento de control de expresión que se une operativamente a una secuencia de ácido nucleico controla la
- 25 transcripción y, la traducción de la secuencia del ácido nucleico, según corresponda.

El término "que se une operativamente" se refiere a una yuxtaposición funcional en donde los componentes que se describen así están en una relación que les permite funcionar de la manera prevista. Típicamente los elementos de control de expresión se yuxtaponen en los extremos 5' o 3' del gen pero también pueden ser intrónicos. Generalmente los

30 promotores se posicionan en 5' de la secuencia de codificación. Un "promotor" se refiere a un elemento de secuencia mínimo suficiente para dirigir la transcripción.

Los elementos de control de expresión incluyen promotores, potenciadores, terminadores de la transcripción, silenciadores de genes, un codón de inicio (*por ejemplo*, ATG) frente a un gen que codifica la proteína. Los elementos de control de expresión activan la transcripción constitutiva, la transcripción inducible (*es decir*, requieren una señal externa para la activación) o desreprimen la transcripción (*es decir*, una señal apaga la transcripción; tras extraer la señal que activa la transcripción). Los casetes de expresión también pueden incluir elementos de control suficientes para hacer que la expresión génica sea controlable para tipos de células o tejidos específicos (*es decir*, elementos de control específicos de tejido).

35

Los ácidos nucleicos que se describen en la presente descripción pueden insertarse en un plásmido para propagarse a una célula huésped y para la posterior manipulación genética. Un plásmido es un ácido nucleico que puede propagarse de manera estable en una célula huésped; los plásmidos contienen opcionalmente elementos de control de expresión para conducir la expresión del péptido codificador de ácido nucleico en la célula huésped. El término "vector" se usa en la presente descripción como sinónimo de un plásmido y también puede incluir un elemento de control de expresión para la expresión en una célula huésped. Los plásmidos y los vectores generalmente contienen al menos un origen de replicación para la propagación en una célula y un promotor. Por lo tanto, los plásmidos y los vectores son útiles para la manipulación genética de péptidos que codifican ácidos nucleicos, para producir péptidos, y para expresar los péptidos, por ejemplo en células huéspedes u organismos completos.

40

Por lo tanto, los péptidos pueden expresarse en sistemas bacterianos mediante el uso de promotores constitutivos tales como T7, o promotores inducibles tales como pL de bacteriófago λ , plac, ptrp, ptac (promotor híbrido ptrp-lac); en sistemas de levadura que usan promotores constitutivos como ADH o LEU2 o un promotor inducible como GAL (véase, *por ejemplo*, Ausubel y otros, En: Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 2, Ch. 13, ed., Greene Publish. Assoc. & Wiley Interscience, 1988; Grant y otros. Methods in Enzymology, 153:516 (1987), eds. Wu y Grossman; Bitter Methods in Enzymology, 152:673 (1987), eds. Berger y Kimmel, Acad. Press, Nueva York; y, Strathern y otros, The Molecular Biology of the Yeast Saccharomyces (1982) eds. Cold Spring Harbor Press, Vols. I y II; R. Rothstein En: DNA Cloning, A Practical Approach, Vol.11, Cap. 3, ed. DM Glover, IRL Press, Wash., DC, 1986); en sistemas de células de insecto que usan promotores constitutivos o inducibles tales como ecdisona; y en sistemas de células de mamíferos que usan promotores constitutivos como SV40, RSV, o promotores inducibles que se derivan del genoma de células de mamíferos tales como el promotor de metalotioneína IIA, el promotor de choque térmico, o derivados de virus de mamíferos como el promotor tardío de adenovirus o la repetición terminal larga del virus de tumor mamario de ratón inducible. Los sistemas de expresión de péptidos incluyen además vectores diseñados para uso *in vivo* que incluyen vectores adenovirales (patentes de Estados Unidos Núm. 5,700,470 y 5,731,172), vectores adenoasociados (patente de Estados Unidos Núm. 5,604,090), vectores de virus herpes simple (patente de Estados Unidos Núm. 5,501,979) y vectores retrovirales (Patentes de los Estados Unidos Núm. 5,624,820, 5,693,508 y 5,674,703 y publicaciones de OMPI WO92/05266 y WO92/14829). El virus

50

55

60

65

del papiloma bovino (BPV) también se emplea en terapia génica (Patente de Estados Unidos Núm. 5,719,054). Los vectores de terapia génica también incluyen vectores que se basan en CMV (Patente de Estados Unidos Núm. 5,561,063).

Por lo tanto, la descripción también proporciona los ácidos nucleicos que codifican los péptidos que se insertan en las células huéspedes como se describe en la presente descripción. La célula huésped puede ser una célula procariota. Además, la célula huésped puede ser una célula eucariota. En varios aspectos, la célula eucariota es una célula de levadura o mamífero (*por ejemplo*, humano, primate, etc.).

Como se usa en la presente descripción, una "célula huésped" es una célula en la que se introduce un ácido nucleico que puede propagarse, transcribirse o codificarse para expresar el péptido. El término también incluye cualquier progenie de la célula huésped sujeto.

Las células huésped incluyen, pero no se limitan a microorganismos tales como bacterias o levaduras; y células de plantas, insectos y mamíferos. Por ejemplo, se proporcionan bacterias transformadas con el ácido nucleico de bacteriófago recombinante, vectores de expresión de ácido nucleico plasmídico o ácido nucleico cósmido; levadura transformada con vectores de expresión de levadura recombinante; sistemas de células vegetales infectados con vectores de expresión de virus recombinantes (*por ejemplo*, virus de mosaico de coliflor, CaMV; virus del mosaico del tabaco, TMV) o transformados con vectores de expresión de plásmidos recombinantes (*por ejemplo*, plásmido Ti); sistemas de células de insectos infectadas con vectores de expresión de virus recombinantes (*por ejemplo*, baculovirus); o sistemas de células animales infectadas con vectores de expresión de virus recombinantes (*por ejemplo*, retrovirus, adenovirus, virus vaccinia), o sistemas de células animales transformadas diseñados para una expresión estable.

El vector de expresión también puede contener un ácido nucleico que codifica un marcador elegible que confiere resistencia a una presión selectiva o un marcador identificable (*por ejemplo*, β -galactosidasa), lo que permite que se identifiquen, cultiven y expandan las células que tienen el vector. Alternativamente, un marcador elegible puede estar en un segundo vector que se cotransfecta en una célula huésped con un primer vector que contiene un polinucleótido que se describe en la presente descripción. Pueden usarse varios sistemas de selección, que incluyen, pero no se limitan al gen de la timidina cinasa del virus del herpes simple (Wigler y otros, Cell 11:223 (1977)), el gen de la hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (Szybalska y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 48:2026 (1962)), y los genes de adenina fosforibosiltransferasa (Lowy y otros, Cell 22:817 (1980)) que pueden emplearse en células tk, hgprt o aprt respectivamente. La resistencia a los antimetabolitos puede usarse como base de selección para *dhfr*, que confiere resistencia al metotrexato (O'Hare y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:1527 (1981)); el gen *gpt*, que confiere resistencia al ácido micofenólico (Mulligan y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:2072 (1981)); el gen de *neomicina*, que confiere resistencia al aminoglucósido G-418 (Colberre-Garapin y otros, J. Mol. Biol. 150:1 (1981)); y el gen de *higromicina*, que confiere resistencia a la higromicina (Santerre y otros, Gene 30:147 (1984)). Los genes elegibles adicionales incluyen *trpB*, que permite a las células usar indol en lugar de triptófano; *hisD*, que permite a las células usar histinol en lugar de histidina (Hartman y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8047 (1988)); y ODC (ornitina descarboxilasa), que confiere resistencia al inhibidor de la ornitina descarboxilasa, 2-(difluorometil)-DL-ornitina, DFMO (McConlogue (1987) En: Current Communications in Molecular Biology, Cold Spring Harbor Laboratory).

Como se usa en la presente descripción, los términos "tratamiento que daña los ácidos nucleicos" y "agente que daña los ácidos nucleicos" significa cualquier régimen de tratamiento que dañe directa o indirectamente los ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN, ADNc, ADN genómico, ARNm, ARNt o ARNr). Los ejemplos específicos de tales agentes incluyen agentes alquilantes, nitrosoureas, antimetabolitos, alcaloides de plantas, extractos de plantas y radioisótopos. Los ejemplos específicos de agentes también incluyen fármacos que dañan los ácidos nucleicos, por ejemplo, 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, S-1 (Tegafur, 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina y ácido oxónico), 5-etiniluracilo, arabinosil citosina (ara-C), 5-azacitidina (5-AC), 2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina (dFdC), antimetabolitos de purina (mercaptopurina, azatiopurina, tioguanina), clorhidrato de gemcitabina (Gemzar), pentostatina, alopurinol, 2-fluoro-arabinosil-adenina (2F-ara-A), hidroxiurea, mostaza de azufre (biscloretilsulfuro), mecloretamina, melfalan, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, AZQ, mitomicina C, dianhidrogalactitol, dibromoducitol, alkilsulfonato, (busulfan), nitrosoureas (BCNU, CCNU, 4-metil CCNU o ACNU), procarbazona, decarbazina, rebeccamicina, antraciclinas como doxorubicina (adriamicina; ADR), daunorubicina (Cerubicina), idarubicina (Idamicina) y análogos de epirubicina (Ellence), antraciclina como mitoxantrona, actinomicina D, inhibidores no intercalables de la topoisomerasa tales como epipodofilotoxinas (etopósido=VP16, tenipósido=VM-26), podofilotoxina, bleomicina (Bleo), pepleomicina, compuestos que forman aductos con ácido nucleico que incluyen derivados de platino (por ejemplo, cisplatino (CDDP), análogo trans de cisplatino, carboplatino, iproplatino, tetraplatino y oxaliplatino), camptotecina, topotecán, irinotecán (CPT-11), y SN-38. Los ejemplos específicos de tratamientos que dañan los ácidos nucleicos incluyen radiación (por ejemplo, ultravioleta (UV), infrarroja (IR) o alfa-, beta- o radiación gamma) y choque ambiental (por ejemplo, hipertermia).

Como se usa en la presente descripción, los términos "tratamiento antiproliferativo" y "agente antiproliferativo" significan cualquier régimen de tratamiento que inhiba directa o indirectamente la proliferación de una célula, virus, bacteria u otro organismo unicelular o multicelular independientemente de si el tratamiento o el agente daña los ácidos nucleicos. Los ejemplos particulares de agentes antiproliferativos son fármacos antitumorales y antivirales, que inhiben la proliferación celular o la proliferación o replicación de virus. Los ejemplos específicos incluyen, *entre otros*, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A, prednisolona, melfalan, clorambucil, mecloretamina, busulfan, metotrexato, 6-mercaptopurina, tioguanina, citosina arabinosida, taxol, vinblastina, vincristina, doxorubicina, actinomicina D, mitramicina, carmustina, lomustina,

semustina, estreptozotocina, hidroxiaurea, cisplatino, mitotano, procarbazona, dacarbazina y dibromomanol. Los agentes antiproliferativos que causan errores de replicación de ácidos nucleicos o inhiben la replicación de ácidos nucleicos, tales como nucleósidos y análogos de nucleótidos (por ejemplo, AZT o 5-AZC).

Los péptidos y peptidomiméticos que se describen en la presente descripción también pueden aumentar la actividad antiproliferativa celular de agentes estabilizadores o desestabilizadores de microtúbulos tales como alcaloides de la vinca (vinblastina = VLB, vincristina = VCR, vinorelbina = VRLB, vinflunina = VFL) y taxanos (paclitaxel y docetaxel = taxotare). Por lo tanto, dichos agentes pueden adicionalmente incluirse en las composiciones que se describen en la presente descripción y usarse en los métodos que se describen en la presente descripción.

Las células que pueden tratarse con los compuestos que se describen en la presente descripción incluyen cualquier célula cuya proliferación se desee inhibir o prevenir *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. Las células diana particulares exhiben un tiempo de punto de control de G1 del ciclo celular más corto de lo normal o tienen un punto de control de G1 del ciclo celular deteriorado de tal manera que las células salen del punto de control de G1 antes de que haya pasado suficiente tiempo para completar la reparación del ácido nucleico. Por lo tanto, las células candidatas incluyen células que proliferan rápidamente ya sea que las células son normales o anormales. Los ejemplos específicos son células benignas o tumorales, metastásicas o no metastásicas. Pueden identificarse células candidatas adicionales mediante la medición de su tasa de proliferación o del tiempo que las células permanecen en la fase G1. Las células candidatas también pueden identificarse tras poner en contacto una célula de prueba con un compuesto que se describe en la presente descripción solo, o en combinación con un tratamiento que daña los ácidos nucleicos, y determinar si la célula contactada exhibe una proliferación disminuida o una muerte celular aumentada o apoptosis/catástrofe.

Por lo tanto, los compuestos que se describen en la presente descripción son útiles para inhibir la proliferación celular *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. Como tal, los sujetos que tienen o corren el riesgo de tener un trastorno o afección fisiológica caracterizada por una proliferación o supervivencia celular anormal o indeseable o no deseada, o una diferenciación celular anormal o deficiente, pueden tratarse con el compuesto que se describe en la presente descripción solo o en combinación con un tratamiento que causa daño a los ácidos nucleicos o un tratamiento antiproliferativo directa o indirectamente.

Por lo tanto, de acuerdo con la descripción, se proporcionan métodos para inhibir la proliferación celular, métodos para aumentar la sensibilidad de una célula a un agente o tratamiento que daña los ácidos nucleicos y métodos para aumentar el daño a los ácidos nucleicos de una célula *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. Un método puede incluir poner en contacto una célula (por ejemplo, una célula cultivada o una célula presente en un sujeto) con una cantidad de un péptido o peptidomimético que se describe en la presente descripción, suficiente para inhibir la proliferación de la célula. También, un método puede incluir poner en contacto la célula con una cantidad de péptido o peptidomimético que se describe en la presente descripción, suficiente para aumentar la sensibilidad de la célula a un agente o tratamiento que daña los ácidos nucleicos. Además, un método puede incluir poner en contacto una célula con una cantidad de un péptido o peptidomimético que se describe en la presente descripción suficiente para aumentar el daño de los ácidos nucleicos de la célula. En varios aspectos, un método incluye además poner en contacto la célula con un agente que daña los ácidos nucleicos o exponer la célula a un tratamiento que daña los ácidos nucleicos.

Además, se proporcionan métodos para tratar un trastorno proliferativo celular o un trastorno diferenciativo en un sujeto, que incluye afecciones caracterizadas por proliferación celular o supervivencia celular indeseable o no deseada, afecciones caracterizadas por apoptosis deficiente o aberrante, afecciones caracterizadas por supervivencia celular aberrante o deficiente, así como afecciones caracterizadas por diferenciación celular aberrante o deficiente. Un método puede incluir administrar a un sujeto que tiene o está en riesgo de tener un trastorno proliferativo celular, una cantidad de un péptido o peptidomimético que se describe en la presente descripción eficaz para tratar el trastorno proliferativo celular. En un aspecto, la cantidad es suficiente para mejorar el estado de los sujetos. En aspectos particulares, la mejora incluye, al menos en una porción de las células diana (por ejemplo, células que proliferan anormalmente), disminución de la proliferación celular, disminución del número de células, inhibición de aumentos en el número de células, aumento de la apoptosis, o disminución de la supervivencia. En otro aspecto más, al sujeto se le administra un compuesto que se describe en la presente descripción antes, simultáneamente o después de administrar un tratamiento que inhibe la proliferación celular. En aspectos particulares adicionales, al menos una parte de las células del trastorno proliferativo celular se encuentra en sangre, mama, pulmón, tiroides, cabeza o cuello, cerebro, linfa, tracto gastrointestinal, tracto genitourinario, riñón, páncreas, hígado, hueso, músculo o piel.

Un método puede incluir la administración de una cantidad de compuesto al sujeto para tratar un tumor sólido. Además, un método puede incluir la administración de una cantidad de compuesto al sujeto para tratar un tumor líquido. En diversos aspectos, el sujeto que tiene el tumor se administra con el compuesto que se describe en la presente descripción antes, simultáneamente o después de otra terapia antitumoral.

Como se usa en la presente descripción, los términos "trastorno proliferativo" y "afección proliferativa" significan cualquier afección fisiológica patológica o no patológica que se caracteriza por una proliferación aberrante o indeseable (por ejemplo, de una célula, virus, bacteria, hongo, etc.). Los términos "trastorno de proliferación celular" y "afección de proliferación celular" significan cualquier afección fisiológica patológica o no patológica que se caracteriza por la proliferación celular aberrante o indeseable, así como también afecciones que se caracterizan por la proliferación celular

o supervivencia celular indeseable o no deseada (*por ejemplo*, a causa de apoptosis deficiente), afecciones que se caracterizan por apoptosis deficiente o aberrante, así como afecciones que se caracterizan por supervivencia celular aberrante o indeseable o no deseada. El término "trastorno de diferenciación" significa cualquier afección fisiológica patológica o no patológica que se caracteriza por una diferenciación aberrante o deficiente.

5

Los trastornos proliferativos o de diferenciación susceptibles de tratamiento incluyen enfermedades y afecciones fisiológicas no patológicas, tanto benignas como neoplásicas, que se caracterizan por números celulares, crecimiento celular o supervivencia celular anormales o indeseables. Dichos trastornos o afecciones pueden por lo tanto constituir un estado de enfermedad e incluir todos los tipos de crecimientos cancerosos o procesos oncogénicos, tejidos metastásicos o células, tejidos, u órganos transformados malignamente, o pueden ser no patológicos, *es decir*, una desviación de lo normal pero que no está asociada típicamente con la enfermedad. Un ejemplo específico de una afección no patológica que puede tratarse de acuerdo con la descripción es la regeneración de tejidos a partir de la reparación de heridas que produce cicatrices.

10

15

Las células que comprenden el trastorno proliferativo o de diferenciación pueden agregarse en una masa celular o dispersarse. El término "tumor sólido" se refiere a neoplasias o metástasis que típicamente se unen y forman una masa. Los ejemplos particulares incluyen tumores viscerales tales como cáncer gástrico o de colon, hepatomas, carcinomas venosos, tumores/cánceres de pulmón y cerebro. Un "tumor líquido" se refiere a neoplasias del sistema hematopoyético, como linfomas, mielomas y leucemias, o neoplasias de naturaleza difusa, ya que típicamente no forman una masa sólida.

20

Los ejemplos particulares de leucemias incluyen la linfoblástica aguda y crónica, la mieolblásitca y mieloma múltiple.

25

Los trastornos incluyen neoplasmas o cánceres, que pueden afectar virtualmente cualquier tipo de célula o tejido, *por ejemplo*, carcinoma, sarcoma, melanoma, trastornos metastásicos o trastornos neoplásicos hematopoyéticos. Un tumor metastásico puede surgir de una multitud de tipos de tumores primarios, que incluyen, pero no se limitan a mama, pulmón, tiroides, cabeza y cuello, cerebro, linfoides, gastrointestinal (boca, esófago, estómago, intestino delgado, colon, recto), tracto genito-urinario (útero, ovario, cuello uterino, vejiga, testículo, pene, próstata), riñón, páncreas, hígado, hueso, músculo, piel, etc.

30

Los carcinomas se refieren a malignidades de tejido epitelial o endocrino, e incluyen carcinomas del sistema respiratorio, carcinomas del sistema gastrointestinal, carcinomas del sistema genitourinario, carcinomas testiculares, carcinomas de mama, carcinomas prostáticos, carcinomas del sistema endocrino, y melanomas. Los carcinomas ilustrativos incluyen los que se forman a partir del cuello uterino, pulmón, próstata, mama, cabeza y cuello, colon, hígado y ovario. El término también incluye carcinosarcomas, *por ejemplo*, que incluyen tumores malignos compuestos de tejidos carcinomatosos y sarcomatosos. El adenocarcinoma incluye un carcinoma de tejido glandular, o en el cual el tumor forma una estructura similar a una glándula.

35

Los sarcomas se refieren a tumores malignos de origen celular mesenquimatoso. Los sarcomas ilustrativos incluyen, por ejemplo, linfosarcoma, liposarcoma, osteosarcoma y fibrosarcoma.

40

Como se usa en la presente descripción, el término "trastorno proliferativo hematopoyético" se refiere a una enfermedad que implica células hiperplásicas/neoplásicas de origen hematopoyético, *por ejemplo*, que surgen de linajes mieloides, linfoides o eritroides, o células precursoras de estos. Típicamente, las enfermedades se originan de leucemias agudas pobremente diferenciadas, *por ejemplo*, leucemia eritroblástica y leucemia megacarioblástica aguda. Los trastornos mieloides ilustrativos adicionales incluyen, pero no se limitan a, leucemia promieloide aguda (APML), leucemia mielógena aguda (AML) y leucemia mielógena crónica (CML); los tumores malignos linfoides incluyen, pero no se limitan a, leucemia linfoblástica aguda (ALL), que incluye ALL de linaje B y ALL de linaje T, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia prolinfocítica (PLL), leucemia de células pilosas (HLL) y macroglobulinemia de Waldenstrom (WM). Los linfomas malignos adicionales incluyen, pero no se limitan a, linfoma no Hodgkin y variantes de este, linfomas periféricos de células T, leucemia/linfoma de células T adultas (ATL), linfoma cutáneo de células T (CTCL), leucemia linfocítica granular grande (LGF), Enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Reed-Sternberg.

50

Los tratamientos para su uso en combinación con los compuestos que se describen en la presente descripción incluyen cualquier tratamiento antiproliferativo, que dañe los ácidos nucleicos o antitumoral como se describe en la presente descripción o se conoce en la técnica. Por ejemplo, un tratamiento anti-proliferativo o antitumoral puede comprender radioterapia o resección quirúrgica opcionalmente en combinación con tratamiento farmacológico. El tratamiento puede comprender la administración de una sustancia química, como un radioisótopo, un fármaco, como un agente quimioterapéutico, o terapia genética, como un anti-oncogén (*por ejemplo*, Rb, DCC, p53, etc.), un oncogén negativo dominante o un antisentido para un oncogén. Los compuestos pueden administrarse antes de, simultáneamente con o mediante el seguimiento de otros protocolos de tratamiento. Por ejemplo, a un sujeto candidato para terapia proliferativa anticelular (*por ejemplo*, radioterapia, quimioterapia, terapia génica, resección quirúrgica, etc.) se le puede administrar un compuesto que se describe en la presente descripción antes de iniciar la terapia proliferativa anticelular. Por lo tanto, se proporcionan métodos de tratamiento profiláctico.

55

60

65

El término "sujeto" se refiere a animales, típicamente animales mamíferos, como primates (humanos, simios, gibones, chimpancés, orangutanes, macacos), animales domésticos (perros y gatos), animales de granja (caballos, vacas, cabras, ovejas, cerdos) y animales experimentales (ratón, rata, conejo, curiel). Los sujetos incluyen modelos de enfermedades

animales (por ejemplo, ratones portadores de tumores).

Los sujetos apropiados para el tratamiento incluyen aquellos que se someten actualmente o son candidatos para el tratamiento de un trastorno proliferativo o de diferenciación o (*por ejemplo*, terapia antitumoral). Los sujetos candidatos adicionales incluyen, por ejemplo, sujetos en riesgo de desarrollar un trastorno proliferativo celular. Por lo tanto los métodos que se describen en la presente descripción se aplican al tratamiento de un sujeto que está en riesgo de desarrollar un trastorno de proliferación celular pero que aún no presenta síntomas evidentes del trastorno. Los sujetos en riesgo pueden identificarse ya que tienen una predisposición genética o antecedentes familiares para desarrollar un trastorno proliferativo celular. Por ejemplo, son sujetos candidatos los sujetos que tienen un oncogén activado o que tienen una mutación o delección de un gen supresor de tumores. Por lo tanto, los sujetos en riesgo pueden identificarse mediante el cribado genético de rutina para detectar la presencia de la lesión genética, o indagar en los antecedentes familiares de los sujetos para establecer que están en riesgo de sufrir el trastorno. Un ejemplo particular de un sujeto en riesgo sería uno con antecedentes familiares u otra característica genética que indique predisposición a un cáncer en el que las células neoplásicas o neoplásicas resistentes a fármacos expresen CD40. Un ejemplo particular específico de una enfermedad genética es el retinoblastoma, cuya causa es un defecto en el gen supresor de tumores *Rb*.

Las cantidades que se administran son típicamente una "cantidad eficaz" o "cantidad suficiente" que es una cantidad suficiente para producir el efecto deseado. Por lo tanto, las cantidades eficaces incluyen una o más de: disminución de la proliferación celular, disminución del número de células, inhibición del aumento de la proliferación, inhibición del aumento del número de células, aumento de la apoptosis o disminución de la supervivencia, de al menos una porción de las células que comprenden las células proliferantes (*por ejemplo*, al menos algunas de las células objetivo). Así, *por ejemplo*, donde se desea inhibir la proliferación celular, una cantidad eficaz será una cantidad que disminuya de manera detectable la proliferación celular o el número de células proliferantes, o aumente la apoptosis celular o disminuya la supervivencia celular. Por lo tanto, la cantidad puede ser suficiente para reducir los números de células objetivo, estabilizar los números de células objetivo o inhibir los aumentos en los números de células objetivo. Por ejemplo, donde el trastorno comprende un tumor sólido, un resultado clínico satisfactorio sería reducir el tamaño del tumor, estabilizar el tamaño del tumor o evitar el crecimiento adicional del tumor, de al menos una porción del tumor (*por ejemplo*, inhibir el crecimiento del 5-10 % de las células, o del 10-20 % o más de las células que comprenden la masa tumoral). Donde el trastorno comprende un tumor líquido, un resultado clínico satisfactorio sería reducir el número de células tumorales, estabilizar el número de células tumorales o inhibir los aumentos adicionales en el número de células tumorales, de al menos una subpoblación de las células tumorales (*por ejemplo*, inhibir el crecimiento del 5-10 % de las células, o del 10-20 % o más de las células).

Adicionalmente, las cantidades que se consideran eficaces pueden prevenir o inhibir la progresión de la afección o trastorno. Por ejemplo, ciertos tumores a medida que avanzan se vuelven cada vez más agresivos, lo que incluye el avance a formas metastásicas. Por lo tanto, las cantidades que también se consideran eficaces resultarían en reducir o prevenir que los tumores se vuelvan cada vez más agresivos o metastaticen. Por consiguiente, inhibir o prevenir un empeoramiento del trastorno o afección, es decir, estabilizar la afección es un criterio de resultado clínico satisfactorio adicional.

El análisis de una muestra biológica que contiene un tumor líquido (*por ejemplo*, sangre o una muestra de tejido) puede establecer si la masa o el número de células tumorales se reduce, o si se la proliferación de las células tumorales se inhibe. Para un tumor sólido, los métodos de imagen invasivos y no invasivos pueden determinar una reducción en el tamaño del tumor, o inhibir los aumentos en el tamaño del tumor. Los conteos decrecientes del receptor de un tumor receptor positivo, pueden usarse para evaluar la reducción o inhibición de la proliferación de células tumorales. Las cantidades de hormonas de un tumor que produce hormonas, *por ejemplo*, cáncer de mama, testicular o de ovario, pueden usarse para evaluar una reducción o inhibición de la proliferación del tumor.

Las cantidades eficaces también pueden reducir o disminuir objetiva o subjetivamente la gravedad o la frecuencia de los síntomas que se asocian con el trastorno o la afección. Por ejemplo, una cantidad de un compuesto que se describe en la presente descripción que reduce el dolor, las náuseas u otras molestias, o aumenta el apetito o el bienestar subjetivo es un resultado clínico satisfactorio.

Las cantidades eficaces también incluyen una reducción de la cantidad (*por ejemplo*, la dosificación) o la frecuencia del tratamiento con otro protocolo, lo que se considera un resultado clínico satisfactorio. Por ejemplo, un paciente con cáncer que se trata con un compuesto que se describe en la presente descripción puede requerir menos tratamiento que dañe los ácidos nucleicos para inhibir la proliferación de las células cancerosas. En este ejemplo, una cantidad eficaz incluiría una cantidad que reduce la frecuencia de dosificación o la cantidad de un agente que daña los ácidos nucleicos que se administra al sujeto en comparación con la frecuencia de dosificación o la cantidad que se administra sin tratamiento con un compuesto que se describe en la presente descripción.

Los métodos que se describen en la presente descripción que conducen a una mejora en el estado del sujeto o un beneficio terapéutico pueden ser de duración relativamente corta, *por ejemplo*, la mejora puede durar varias horas, días o semanas, o extenderse durante un período de tiempo más largo, *por ejemplo*, meses o años. Una cantidad eficaz no necesita ser una ablación completa de alguno o todos los síntomas de la afección o trastorno. Por lo tanto, se logra un resultado clínico satisfactorio para una cantidad eficaz cuando hay una mejora subjetiva u objetiva en el estado de los sujetos según se determina mediante el uso de cualquiera de los criterios anteriores u otros criterios que se conocen en

la técnica apropiados para determinar el estado del trastorno o afección, durante un período de tiempo corto o largo. Una cantidad eficaz para proporcionar uno o más efectos beneficiosos, como se describe en esta descripción o se conoce en la técnica, se denomina "mejora" del estado del sujeto o "beneficio terapéutico" para el sujeto.

- 5 Se puede determinar una cantidad eficaz de un compuesto que se describe en la presente descripción en base a estudios en animales u opcionalmente en ensayos clínicos en humanos. El experto en la técnica apreciará los diversos factores que pueden influir en la dosificación y el tiempo requerido para tratar un sujeto en particular, lo que incluye, por ejemplo, la salud general, la edad o el sexo del sujeto, la gravedad o estadio del trastorno o afección, los tratamientos previos, la susceptibilidad a efectos secundarios indeseables, el resultado clínico que se desea y la presencia de otros trastornos o afecciones. Dichos factores pueden influir en la dosificación y el tiempo necesarios para proporcionar una cantidad suficiente para el beneficio terapéutico. El régimen de dosificación también tiene en cuenta la farmacocinética, es decir, la tasa de absorción, biodisponibilidad, metabolismo, y aclaramiento de la composición farmacéutica (véase, por ejemplo, Egleton (1997) "Bioavailability and transport of peptides and peptide drugs into the brain" Peptides 18:1431-1439; y Langer (1990) Science 249:1527-1533). Adicionalmente, las dosis o los protocolos de tratamiento pueden adaptarse específicamente al sujeto o modificarse en base a los datos farmacogenómicos.

Por lo tanto, los compuestos que se describen en la presente descripción pueden administrarse solos o como una composición farmacéutica, sistémicamente, regionalmente (por ejemplo, dirigida hacia un órgano o tejido, por ejemplo, mediante inyección en la vena porta para tratar un trastorno proliferativo celular del hígado), o localmente (por ejemplo, directamente en una masa tumoral), de acuerdo con cualquier protocolo o ruta que logre el efecto deseado. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas pueden administrarse como una dosis única o múltiple cada día (*por ejemplo*, a una dosis baja), o intermitentemente (*por ejemplo*, cada dos días, una vez a la semana, etc. a una dosis más alta). Los compuestos y las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por inhalación (por ejemplo, intratraqueal), oralmente, intravenosamente, intraarterialmente, intravascularmente, intratecalmente, intraperitonealmente, intramuscularmente, subcutáneamente, intracavitaria, transdérmicamente (por ejemplo, tópica), transmucosamente (por ejemplo, oral, vejiga, vaginal, uterina, rectal, o nasal), mediante múltiples administraciones, liberación sostenida (por ejemplo, perfusión gradual en el tiempo) o un solo bolo. Se conocen bien los dispositivos implantables, que incluyen los dispositivos microfabricados, para administrar fármacos y también son aplicables para administrar los compuestos que se describen en la presente descripción a un sujeto.

Los compuestos que se administran por vía intravenosa (IV) serían de aproximadamente 0,01 mg/h a aproximadamente 1,0 mg/h durante varias horas (típicamente 1, 3 o 6 horas), que pueden repetirse durante una o más semanas con ciclos intermitentes. Pueden usarse dosificaciones considerablemente más altas (por ejemplo, que varían hasta aproximadamente 10 mg/ml), particularmente cuando el fármaco se administra en un sitio aislado y no en el torrente sanguíneo, como en una cavidad corporal o en la luz de un órgano, por ejemplo, el líquido cefalorraquídeo (CSF). Por lo tanto la descripción proporciona además composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas son útiles para la administración a un sujeto *in vivo* o *ex vivo*, y para tratar a un sujeto, por ejemplo, con los compuestos que se describen en la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción el término "farmacéuticamente aceptable" y "fisiológicamente aceptable" incluye disolventes (acuosos o no acuosos), disoluciones, emulsiones, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y agentes promotores o retardadores de la absorción, compatibles con la administración farmacéutica. Por lo tanto, una "composición farmacéutica" o "formulación farmacéutica" se refiere a una composición adecuada para uso farmacéutico en un sujeto. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas incluyen una cantidad de un compuesto que se describe en la presente descripción, por ejemplo, una cantidad eficaz de un péptido o peptidomimético, ácido nucleico que codifica el mismo, vector o célula que se describe en la presente descripción, y un vehículo farmacéuticamente o fisiológicamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para ser compatibles con una ruta particular de administración, sistémica o local. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas incluyen vehículos, diluyentes o excipientes adecuados para la administración por diversas rutas.

Las formulaciones o la administración enteral (oral) pueden estar contenidas en una tableta (recubierta o no), cápsula (dura o blanda), microesfera, emulsión, polvo, gránulo, cristal, suspensión, jarabe o elixir. Los vehículos sólidos no tóxicos convencionales que incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, pueden usarse para preparar formulaciones sólidas. También pueden incorporarse a las formulaciones compuestos activos suplementarios (por ejemplo, conservantes, agentes antibacterianos, antivirales y antifúngicos). Una formulación líquida también puede usarse para la administración enteral. El vehículo puede seleccionarse de diversos aceites, que incluyen petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen, por ejemplo, almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol.

Las composiciones farmacéuticas para el suministro enteral, parenteral, o transmucosa incluyen, por ejemplo, agua, disolución salina, disolución salina tamponada con fosfato, disolución de Hank, disolución de Ringer, dextrosa/disolución

- salina, y disoluciones de glucosa. Las formulaciones pueden contener sustancias auxiliares para condiciones fisiológicas aproximadas, tales como agentes tamponantes, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes humectantes, detergentes y similares. Los aditivos también pueden incluir ingredientes activos adicionales tales como agentes bactericidas, o estabilizadores. Por ejemplo, la disolución puede contener acetato de sodio, lactato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, monolaurato de sorbitán u oleato de trietanolamina. Se describen formulaciones y métodos parenterales adicionales en Bai (1997) *J. Neuroimmunol.* 80:65-75; Warren (1997) *J. Neurol. Sci.* 152:31-38; y Tonegawa (1997) *J. Exp. Med.* 186:507-515. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples fabricados de vidrio o plástico.
- Las composiciones farmacéuticas para administración intradérmica o subcutánea pueden incluir un diluyente estéril, tal como agua, disolución salina, aceites fijados, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico, glutatión o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad como cloruro de sodio o dextrosa.
- Las composiciones farmacéuticas para inyección incluyen disoluciones acuosas (donde son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen disolución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) o disolución salina tamponada con fosfato (PBS). El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de estos. La fluidez puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula que se requiere en el caso de dispersión y mediante el uso de tensoactivos. Los agentes antibacterianos y antifúngicos incluyen, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico y timerosal. Pueden incluirse en la composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio. Las disoluciones resultantes pueden empaquetarse para su uso tal cual, o liofilizarse, más tarde la preparación que se liofilizó puede combinarse con una disolución estéril antes de la administración.
- Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden contener un compuesto que estabiliza, aumenta o retrasa la absorción o el aclaramiento. Dichos compuestos incluyen, por ejemplo, carbohidratos, tales como glucosa, sacarosa o dextranos; proteínas de bajo peso molecular; composiciones que reducen el aclaramiento o la hidrólisis de péptidos; o excipientes u otros estabilizadores y/o tampones. Los agentes que retrasan la absorción incluyen, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. Los detergentes también pueden usarse para estabilizar o aumentar o disminuir la absorción de la composición farmacéutica, lo que incluye los vehículos liposomales. Para proteger al compuesto de la digestión este puede formar un complejo con una composición que lo hace resistente a la hidrólisis ácida y enzimática, o el compuesto puede formar un complejo en un vehículo adecuadamente resistente, como un liposoma. En la técnica se conocen los medios para proteger los compuestos de la digestión (véase, por ejemplo, Fix (1996) *Pharm Res.* 13:1760-1764; Samanen (1996) *J. Pharm. Pharmacol.* 48:119-135; y la Patente de Estados Unidos 5,391,377, que describe composiciones lipídicas para la administración oral de agentes terapéuticos).
- Para la administración transmucosa o transdérmica, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera a atravesar. Dichos agentes penetrantes generalmente se conocen en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosa puede ser a través de aerosoles nasales o supositorios (véase, por ejemplo, Sayani (1996) "Systemic delivery of peptides and proteins across absorptive mucosae" *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 13:85-184). Para la administración transdérmica, el compuesto activo puede formularse en ungüentos, bálsamos, geles, o cremas como se conoce generalmente en la técnica. Los sistemas de suministro transdérmico también pueden lograrse mediante el uso de parches.
- Para el suministro por inhalación, la formulación farmacéutica puede administrarse en forma de aerosol o neblina. Para la administración en aerosol, la formulación puede suministrarse en forma muy fina junto con un tensoactivo y propulsor. El dispositivo para suministrar la formulación al tejido respiratorio puede ser el que vaporiza la formulación. Otros sistemas de suministro que se conocen en la técnica incluyen aerosoles de polvo seco, sistemas de suministro de líquidos, inhaladores, nebulizadores de chorro de aire y sistemas propulsores (véase, por ejemplo, Patton (1998) *Biotechniques* 16:141-143; Dura Pharmaceuticals, San Diego, CA; Aradigm, Hayward, CA; Aerogen, Santa Clara, CA; e Inhale Therapeutics Systems, San Carlos, CA).
- Pueden usarse polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como etileno acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones se conocen por los expertos en la técnica. Los materiales también pueden obtenerse comercialmente de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposomales (que incluyen los liposomas dirigidos a células o tejidos que usan anticuerpos o proteínas de la cubierta viral) también pueden usarse como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en las Patentes de Estados Unidos Núm. 4,235,871; 4,501,728; 4,522,811; 4,837,028; 6,110,490; 6,096,716; 5,283,185; 5,279,833; Akimaru (1995) *Cytokines Mol. Ther.* 1:197-210; Alving (1995) *Immunol. Apocalipsis* 145:5-31; y Szoka (1980) *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* 9:467). Se conocen en la técnica las microesferas o cápsulas biodegradables u otras configuraciones

de polímeros biodegradables capaces de suministrar moléculas pequeñas de forma sostenida, que incluyen péptidos (véase, por ejemplo, Putney (1998) Nat. Biotechnol. 16:153-157). Los compuestos que se describen en la presente descripción pueden incorporarse dentro de micelas (véase, por ejemplo, Suntres (1994) J. Pharm. Pharmacol. 46:23-28; Woodle (1992) Pharm. Res. 9:260-265). Los péptidos pueden unirse a la superficie de la monocapa o bicapa lipídica. Por ejemplo, los péptidos pueden unirse a liposomas que contienen hidrazida-PEG-(diestearylfosfatidil) etanolamina (véase, por ejemplo, Zalipsky (1995) Bioconjug. Chem 6:705-708). Alternativamente, puede usarse cualquier forma de membrana lipídica, tal como una membrana lipídica plana o la membrana celular de una célula intacta, por ejemplo, un glóbulo rojo. Las formulaciones que contienen liposomas y lípidos pueden suministrarse por cualquier medio, que incluyen, por ejemplo, intravenoso, transdérmico (véase, por ejemplo, Vutla (1996) J. Pharm. Sci. 85:5-8), administración transmucosa u oral.

Una formulación farmacéuticamente aceptable puede incorporar aproximadamente del 1 % al 99,9 % de ingrediente activo (por ejemplo, péptido o peptidomimético). Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, bien conocidas, o pueden filtrarse estérilmente.

Se conocen en la técnica las formulaciones farmacéuticas y los sistemas de suministro adicionales y son aplicables en los métodos y composiciones que se describen en la presente descripción (véase, *por ejemplo*, Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18ª ed., Mack Publishing Co., Easton, PA; The Merck Index (1996) 12ª edición, Merck Publishing Group, Whitehouse, NJ; Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster, Pa., (1993); y Poznansky y otros, Drug Delivery Systems, R. L. Juliano, ed., Oxford, N.Y. (1980), pp. 253-315)

Las formulaciones farmacéuticas pueden envasarse en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. "Una forma de dosificación unitaria" como se usa en la presente descripción se refiere a dosificaciones unitarias físicamente discretas para la administración al sujeto a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto que produce un efecto deseado en combinación con un vehículo o excipiente farmacéutico.

Las siguientes son abreviaturas que se usan en la presente descripción:

Cha: ciclohexil-alanina

Phe-2,3,4,5,6-F: Los fluoruros están en la posición 2,3,4,5,6, en el residuo fenilo de la fenilalanina

F: fluoruro

Bpa: benzoil-fenilalanina

Nal(2): 2-naftil-alanilo

Ala(3-Bzt): (3-Benzotienil) -Alanina

Nal(1): 1-naftil-alanilo

Dph: difenil-alanina

Ala(tBu): t-butil-alanilo

Cys(tBu): t-butil-cisteína

Phe-3,4,5-F: los fluoruros están en la posición 3,4,5 en el fenilo de la fenilalanina

Phe-4CF3: CF3 está en la posición 4 en el residuo fenilo de la fenilalanina

Phe-3Br,4Cl,5Br: el bromuro está en la posición 3, el cloruro está en la posición 4 y el bromuro está en la posición 5 en el fenilo de la fenilalanina

Phe-4Cl: el cloruro está en la posición 4 en el fenilo de fenilalanina

P1, P2, P3, P4, P5, P6, etc., y (P1, P2, P3, P4, P5, P6, etc.); y P7, P8, P9, P10, P11, P12, etc., y (P7, P8, P9, P10, P11, P12, etc.): secuencia contigua de P1, P2, P3, P4, P5, P6, etc.; y P7, P8, P9, P10, P11, P12, respectivamente.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente descripción tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

Como se usa en la presente descripción, las formas singulares "un(a)", "el/la" y "es/está" incluyen las referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a un "compuesto" incluye una pluralidad de compuestos y la referencia a "un residuo" o un "aminoácido" incluye referencia a uno o más residuos y aminoácidos.

Los ejemplos siguientes ilustran, pero no limitan el alcance de la invención que se describe en las reivindicaciones.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Este ejemplo describe materiales y varios métodos. Este ejemplo también describe las secuencias de péptidos/peptidomiméticos que se analizaron.

Productos químicos y reactivos La bleomicina se compró de Wako Pure Chemical Co. (Osaka, Japón) y se disolvió en H₂O destilada a 10 mg/ml. El yoduro de propidio (PI) y la adriamicina se compraron de Sigma (St. Louis, MO).

Cultivo celular Se cultivó una línea celular derivada de leucemia de células T humanas, Jurkat, en RPMI 1640 (Sigma) suplementado con suero fetal de ternera al 10 % (IBL: Immuno-Biological Laboratories, Gunma, Japón) a 37 °C/5 % de

CO₂. La línea celular que se deriva del cáncer pancreático humano, MIAPaCa2 se cultivó en DMEM con suero fetal de ternera al 10 % a 37 °C/5 % de CO₂.

- 5 Análisis del ciclo celular Se analizó el estado del ciclo celular de las células que se trataron con bleomicina o adriamicina mediante citometría de flujo como describió Kawabe (1997) Nature 385:454-458. En resumen, se resuspendieron dos millones de células y se incubaron en 200 µl de disolución de Krishan (citrato de sodio al 0,1 %, 50 µg/ml de PI, 20 µg/ml de ARNasa A y 0,5 % de NP-40) durante 1 hora a 4 °C y se analizaron mediante citometría de flujo, FACScan™ (Beckton Dickinson, Mountain View, CA) con el programa CELLQuest™ (Beckton Dickinson).

Tabla 1. Secuencias y nombres en clave correspondientes de péptidos/peptidomiméticos ilustrativos.

(1-Tyr)(1-Gly)(1-Arg)(1-Lys)(1-Arg)(1-Gln)(1-Arg)(1-Arg)(1-Cha)(1-Phe-2,3,4,5,6-F)(1-Arg)(1-Ser)(1-Pro)(1-Tyr)(1-Tyr) (SEC. CON	BP413
(1-Tyr)(1-Gly)(1-Arg)(1-Lys)(1-Arg)(1-Gln)(1-Arg)(1-Arg)(1-Cha)(1-Phe-2,3,4,5,6-F)(1-Arg)(1-Ser)(1-Pro)(1-Tyr) (SEC. CON NÚM.	BP420
(1-Arg)(1-Arg)(1-Arg)(1-Cha)(1-Phe-2,3,4,5,6-F)(1-Arg)(1-Ser)(1-Pro)(1-Tyr) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:107)	BP430
(1-Arg)(1-Arg)(1-Gln)(1-Arg)(1-Arg)(1-Phe-2,3,4,5,6-F)(1-Arg)(1-Ser)(1-Tyr)(1-Tyr) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:108)	BP431
(1-Arg)(1-Arg)(1-Arg)(1-Arg)(1-Arg)(1-Cha)(1-Phe-2,3,4,5,6-F)(1-Arg)(1-Ser)(1-Tyr) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:109)	BP432
(1-Tyr)(1-Gly)(1-Arg)(1-Lys)(1-Arg)(1-Arg)(1-Gln)(1-Arg)(1-Cha)(1-Phe-2,3,4,5,6-F)(1-ácido aminoundecanoico)(1-Tyr)(1-Tyr)(SEC. CON	BP440
(d-Tyr)(d-Tyr)(d-Ser)(1-Gly)(d-Ser)(d-Arg)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Lys)(d-Arg)(1-Gly)(d-Tyr)	BP450
(d-Tyr)(d-Ser)(d-Pro)(1-Trp)(1-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:87)	BP451
(d-Tyr)(d-Ser)(1-Pro)(1-Trp)(1-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:88)	BP452
(d-Tyr)(d-Ser)(d-Pro)(1-Trp)(1-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Pro)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:112)	BP454
(d-Tyr)(d-Ser)(1-Pro)(1-Trp)(1-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(1-Pro)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:113)	BP455
(1-Tyr)(1-Tyr)(ácido 1-aminoundecanoico)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (d-Arg)(d-Arg) (d-Arg) (d-Gln) (d-Arg)(d-Lys)(d-Lys)(d-Arg)(1-Gly)(d-Tyr)	BP460
(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:114)	
(1-Tyr)(ácido 1-aminoundecanoico)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(d-Lys)(d-Lys)(d-Arg)(1-Gly)(d-Tyr) (SEC. CON NÚM.	BP461
(1-Tyr) (ácido 1-aminoundecanoico)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.: 116)	BP462
(ácido 1-aminoundecanoico)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Lys)(d-Lys)(d-Arg)(1-Gly)(d-Tyr) (SEC. CON NÚM. DE	BP463
(ácido 1-aminoundecanoico)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:118)	BP464
(ácido 1-aminoundecanoico)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg) (d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.: 119)	BP465
(ácido 1-8-aminocaprílico)(d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:120)	BP466
(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.: 121)	BP470
(d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:122)	BP471
(d-Tyr)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:123)	BP481
(d-Tyr)(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:124)	BP500

(continuado)

(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:80)	BP501
(d-Bpa)(ácido 1-8-aminocaprilico)(d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:125)	BP502
(d-Bpa)(ácido 1-8-aminocaprilico)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:126)	BP503
(d-Asp)(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:127)	BP504
(d-Bpa)(d-Asp)(d-Ser)(d-Trp)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:128)	BP505
(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:129)	BP506
(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Bpa) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:93)	BP510
(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:94)	BP511
(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Cha)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Bpa) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:95)	BP512
(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Bpa)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:130)	BP601
(d-Bpa)(ácido 1-8-aminocaprilico)(d-Bpa)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:131)	BP602
(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe4NO ₂)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:89)	BP603
(d-Bpa)(d-Pro)(d-Trp)(d-Pro)(d-Phe4NO ₂)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:132)	BP604
(d-Bpa)(d-Pro)(d-Trp)(d-Pro)(d-Phe4NO ₂)(d-Nal2)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:133)	BP605
(d-Phe4NO ₂)(d-Pro)(d-Trp)(d-Pro)(d-Phe4NO ₂)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:134)	BP606
(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:90)	BP607
(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:91)	BP608
(d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Lys)(d-Lys)(d-Lys)(d-Lys)(d-Lys) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:92)	BP609
(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:96)	BP700
(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg)(d-Trp)(d-Arg)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:97)	BP701
(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg)(d-Trp)(d-Arg)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:98)	BP702
(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg)(d-Arg)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:99)	BP703
(d-Bpa)(d-Cys)(d-Trp)(d-Arg)(d-Phe-2,3,4,5,6F)(d-Cha)(d-Cys) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:135)	BP524
(d-Tyr)(d-Cys)(d-Pro)(d-Trp)(d-Arg)(d-Phe-2,3,4,5,6F)(d-Cha)(d-Cys) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:136)	BP721

Ejemplo 2

Este ejemplo describe datos que indican la actividad de anulación de G2 de varios péptidos, y el efecto de diversas permutaciones de secuencia sobre la actividad lo que incluye el efecto de disminuir la longitud de la secuencia.

El análisis de la anulación del punto de control de G2 por citometría de flujo se realizó mediante el uso de la línea celular Jurkat que se deriva de leucemia humana. En resumen, las células cultivadas se trataron con varias dosis de péptido/peptidomimético y 40 µg/ml de bleomicina durante 24 horas. El ADN de las células se tiñó con yoduro de propidio y se analizó por citometría de flujo. Estos resultados se resumen en la Tabla 2.

En las Figuras 1, 5, 6, 7, 8, 11 y 12 se muestra una curva de dosis respuesta de cada péptido/peptidomimético cuando se usaron contra células Jurkat que se trataron con bleomicina; el eje Y indica el % de células Jurkat en G2/M 24 horas después del tratamiento.

El análisis por citometría de flujo de la anulación del punto de control de la fase M por parte de los compuestos se realizó mediante el uso de la línea celular Jurkat de leucemia de células T humanas que se trataron con colchicina (5 µg/ml o 0,5 µg/ml) y varias dosis de péptido/peptidomiméticos durante 24 horas (Figura 12). El ADN de las células se tiñó y se analizó por citometría de flujo como se describió anteriormente. Estos resultados también se resumen en la Tabla 2.

En las Figuras 2 y 14 se muestran las curvas de dosis respuesta de cada péptido/peptidomimético cuando se usaron contra células Jurkat que se trataron con colchicina; el eje Y indica el % de células Jurkat en G2/M 24 horas después del tratamiento.

Tabla 2. Dosis de compuestos que inducen la anulación del punto de control de G2 o efectos secundarios

Nombre en clave	Aparición de efectos secundarios cuando se usa solo (µM)	Dosis anuladora de G2 (µM)	Aparición de efectos secundarios cuando se usa con colchicina (µM)
CBP441	>50	>50	>50
CBP462	>50	>50	>50
CBP464	>50	>50	>50
CBP470	>50	>50	>50
CBP430	>50	50	>50
CBP481	>50	>6,25	>12,5
CBP431	>50	≥3,125	>50
CBP420	>50	≥1,56	≥50
CBP440	>12,5	≥1,56	>3,125
CBP413	>25	≥1,56	>25
CBP450	>6,25	≥0,78	>6,25
CBP460	>3,125	≥0,39	>3,125
CBP461	>6,25	≥0,39	>6,25
CBP463	>6,25	≥0,39	>6,25
CBP500	>50	≥0,39	>12,5
CBP501	>50	≥0,39	>25

La "aparición de efectos secundarios cuando se usa solo" indica la dosis de péptido/peptidomimético que produjo la alteración del ciclo celular Jurkat, es decir, la aparición de cantidades significativas de células en SubG1 (células muertas) o células en las que el contenido de ADN de cada una varía más de lo habitual. Por ejemplo, las células en G1 generalmente exhiben un pico agudo en el análisis de FACS, pero después del tratamiento el pico se hace más amplio y más bajo cuando se altera el ciclo celular lo que indica una progresión inadecuada del ciclo celular o el comienzo de la muerte celular. La "dosis de anulación de G2" indica la dosis de péptido/peptidomimético con 40 µg/ml de bleomicina que produjo actividad de anulación del punto de control de G2 detectable después del tratamiento durante 24 horas. La "aparición de efectos secundarios cuando se usó con colchicina" indica la dosis de péptido/peptidomimético con 5 µg/ml de colchicina que produjo la alteración del ciclo celular Jurkat después del tratamiento durante 24 horas.

Se estudió el punto de control de G2 que anula la actividad del CBP501 cuando se combina con cisplatino en varias líneas celulares. Brevemente, se adicionaron simultáneamente cis-platino (3 µg/ml) y CBP501 (0,4, 2 y 10 µM) al cultivo celular que se incubó 3 horas a 37 grados con 5 % de CO₂. El medio se aspiró, se adicionó medio nuevo sin estos compuestos y las células se incubaron durante 45 horas adicionales. Las células que incluían células flotantes se cosecharon mediante el uso de disolución de tripsina-EDTA, se incubaron con disolución de Krishan y se analizaron para determinar el contenido

de ADN mediante citometría de flujo como se describió previamente. Estos resultados se resumen en la Tabla 3. El resultado sombreado, que no es HUVEC, denota líneas celulares que tienen una pérdida significativa de la población en G2 y un aumento de la población en subG1, lo que indica la anulación del punto de control de G2 y la sensibilización al cisplatino por el CBP501. La observación de que las células HUVEC, que son células que tienen un punto de control de G1 normal, no fueron sensibilizadas, al menos hasta 50 μ M de CBP501, indica que el CBP501 es específico para el punto de control de G2 en lugar de no específico.

Tabla 3. Dosis de CBP501 que anulan el punto de control de G2 contra varias líneas celulares

CBP501	Origen	Cis-platino
HUVEC	vena umbilical Endotelio	>50
HT-29	Colon	<2
MIAPaCa2	Páncreas	0,4 <<2
SK-OV-3	ovario, hMLH1	50
HCT116	colon, hMLH1	<2
Panc1	Páncreas	>10
MK45	Estómago	>10
SW620	Colon	>10
NCI-H226	pulmón, SCC	0,4
SW900	pulmón, SCC	>10
NCI-H520	pulmón, SCC	>10
DU-145	próstata, MLH1	0,4
MCF-7	glándula mamaria	>10

Se estudió la actividad de anulación del punto de control de G2 de varios compuestos a diferentes dosis en la línea celular MIAPaCa2 que se deriva de cáncer pancreático humano que se trató con bleomicina (Bleo) o adriamicina (ADR). Brevemente, las células se incubaron con los compuestos y bleomicina (10 μ g/ml) o adriamicina (1 μ g/ml) durante 3 horas. El medio se cambió e incubó durante 21 horas adicionales. Las células que se colectaron se tiñeron para ADN mediante yoduro de propio y se analizaron por citometría de flujo como se describió previamente. El % de la población de células en sub-G1 se indica como células muertas en la Figura 3. Los resultados indican que el CBP501 sensibilizó a las células MIAPaCa2 a bleomicina y adriamicina de una manera dependiente de la dosis.

Las Figuras 4A y 4C son un resumen de la actividad de anulación del punto de control de G2 que se realizó con pares de péptidos en los que un residuo de aminoácido es diferente del otro. La actividad de anulación del punto de control de G2 de estos péptidos se analizó mediante el uso de células Jurkat que se trataron con bleomicina como se describió anteriormente. La Figura 4B es un resumen de la actividad de anulación del punto de control de M y/o el análisis de toxicidad no específica que se realizó con pares de péptidos en los que un residuo de aminoácido es diferente del otro. La actividad de anulación del punto de control M y/o la toxicidad no específica de estos péptidos se analizó mediante el uso de células Jurkat que se trataron con colchicina como se describió anteriormente.

Se estudió la actividad de anulación del punto de control de G2 de varias secuencias ricas en arginina a diferentes dosis en células que se trataron con bleomicina. Brevemente, los péptidos se adicionaron al medio de cultivo de células Jurkat con bleomicina (40 μ g/ml) a 0,2 μ g/ml, 0,39 μ g/ml, 0,78 μ g/ml, 1,56 μ g/ml, 3,125 μ g/ml, 6,25 μ g/ml, 12,5 μ g/ml, 25 μ g/ml y 50 μ g/ml. Posteriormente las células se cosecharon después de 24 horas, se tiñeron con disolución de Krishan y se analizaron por citometría de flujo como se describió anteriormente. En la Figura 5E se graficó el % de células en G2/M (eje Y) frente a las dosis de péptidos (eje X). Los datos indican que la secuencia rica en residuos básicos "(d-Arg) (d-Arg) (d-Arg)(d-Gln) (d-Arg) (d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:137)" es la mejor secuencia en comparación con secuencias que tienen un número menor o mayor de residuos.

Se estudió la actividad de anulación del punto de control de G2 de péptidos sin (D-Bpa) a diferentes dosis en células que se trataron con bleomicina. Brevemente, los péptidos se adicionaron al medio de cultivo de células Jurkat con bleomicina

(40 µg/ml) a 0,2 µg/ml, 0,39 µg/ml, 0,78 µg/ml, 1,56 µg/ml, 3,125 µg/ml, 6,25 µg/ml, 12,5 µg/ml, 25 µg/ml y 50 µg/ml. Las células se cosecharon posteriormente y se analizaron por citometría de flujo como se describió anteriormente. En la Figura 6 se graficó el % de células en G2/M (eje Y) frente a las dosis de péptido (eje X). Este resultado indica que la secuencia (Tyr)(Ser)(Pro)(Trp)(Ser) (Phe-2,3,4,5,6F)(Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:138) tiene una actividad anulante de punto de control de G2 comparable a la secuencia (Bpa)(Ser)(Trp)(Ser)(Phe-2,3,4,5,6F)(Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:139).

Se estudió la actividad de anulación del punto de control de G2 de secuencias ricas en arginina y ricas en lisina a diferentes dosis en células que se trataron con bleomicina. Brevemente, los péptidos se adicionaron al medio de cultivo de células Jurkat con bleomicina (40 mg/ml) a la dosis que se indica (eje X). Las células se cosecharon posteriormente y se analizaron por citometría de flujo como se describió anteriormente. En la Figura 7 se graficó el % de células en G2/M (eje Y) frente a las dosis de péptido. Los resultados indican que las secuencias Arg proporcionan una mejor actividad que las secuencias Lys para la secuencia rica en aminoácidos básicos y que Gln no es esencial para la función de la secuencia.

Se estudió la actividad de anulación del punto de control de G2 de secuencias en las que se varía la ubicación de la región rica en arginina. Brevemente, los péptidos se adicionaron al medio de cultivo de células Jurkat con bleomicina (40 mg/ml) a la dosis que se indica (eje X) durante 24 horas. Las células se cosecharon posteriormente y se analizaron por citometría de flujo como se describió anteriormente. En la Figura 8 se graficó el % de células en G2/M (eje Y) frente a las dosis de péptido.

Los datos indican que la actividad de anulación de G2 de los péptidos no se altera significativamente tras cambiar la ubicación de la región rica en arginina. Adicionalmente, el CBP501 era soluble en agua, mientras que CBP511 no lo era. Esta diferencia puede ser ventajosa para sistemas particulares de suministro de fármacos, ya que algunos sistemas prefieren compuestos insolubles en agua.

La Figura 9 ilustra un resumen del análisis que se realizó con varios pares de péptidos en los que un solo residuo de aminoácido era diferente entre los pares. La actividad de anulación del punto de control de G2 de estos péptidos se analizó mediante el uso de células Jurkat que se trataron con bleomicina como se describe.

El tamaño, la carga y la hidrofobicidad de cada aminoácido determinan cuan efectivamente encaja la secuencia en una molécula objetivo. La cadena lateral del péptido o peptidomimético se movería libremente, por lo que incluso con una o dos cadenas laterales desfavorables el péptido o peptidomimético podría encajar en una cavidad o ranura de la molécula objetivo. El resumen indica que hay tamaños preferibles para cada cadena lateral que sugieren el tamaño de la región de unión (bolsillo o surco) de la proteína objetivo para cada cadena lateral. Por ejemplo, las cadenas laterales con una estructura de anillo como el benceno, el indol y el ciclohexano, determinan la fuerza de la anulación de G2 o la anulación de M y/o la toxicidad no específica; observe las Figuras 9 y 4, donde las estructuras de anillo de más de 5 miembros afectan la actividad de anulación de G2 (el tamaño moderado en P1 y P2 aumenta la actividad de anulación de G2, mientras que, una estructura demasiado grande (P1, P5 y P6) aumenta la anulación de M y/o la toxicidad no específica).

Las cadenas laterales sin una estructura de anillo parecen neutrales. Entonces, para lograr una mejor actividad se desea una estructura de anillo de tamaño adecuado en P1, P2, P4 y P6, y no se desea una estructura de anillo en P3 y P5 o una estructura de anillo de menos de 6 miembros. Un anillo apropiado para P1, P2 y P6 es un anillo de uno a 6 miembros a través de la fusión de dos anillos con 5 o 6 miembros. Para P4, un anillo de tamaño adecuado es una fusión de dos anillos, cada uno de los cuales tiene 5 o 6 miembros. Por lo tanto, para P1, Cha o Nal(2) parecen ser los mejores ajustes; para P2, Phe-2,3,4,5,6F, Phe-3,4,5F o Phe-CF3 parecen mejores. Estos tamaños de cadena lateral indican que hay dos bolsillos o un solo bolsillo más grande en la molécula objetivo donde interactúa esta región. Para P3 y P5, es aceptable una cadena lateral pequeña como Ser o Pro y una cadena lateral más grande como Arg también es aceptable, lo que indica que no hay bolsillo en esta región de la molécula objetivo, por lo que las cadenas laterales pueden quedar opuestas al objetivo. Sin embargo, es posible que una estructura de anillo pueda permitir que el péptido o peptidomimético interactúe con otra molécula (es decir, que no sea una molécula objetivo) que a su vez puede aumentar el efecto secundario. Para P6, Bpa o Ser-Tyr parecen mejores que Tyr solo o una cadena lateral más pequeña, lo que indica un surco más profundo que queda horizontalmente en el objetivo. También puede haber un bolsillo poco profundo y más ancho para P4 en el objetivo en base a los tamaños de los residuos para P4.

Se analizaron los siguientes péptidos mediante el uso de Jurkat y bleomicina como se describió. Las secuencias de péptidos son las siguientes: CBP501, (d-Bpa) (d-Ser)(d-Trp)(d-Ser) (d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (d-Arg) (d-Arg) (d-Arg) (d-Gln) (d-Arg) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:80); CBP700, (d-Arg) (d-Arg) (d-Bpa)(d-Arg) (d-Arg) (d-Arg) (d-Phe-2,3,4,5,6-F) (d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:96); CBP701, (d-Arg) (d-Arg) (d-Arg) (d-Bpa)(d-Arg)(d-Trp) (d-Arg) (d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:97); CBP702, (d-Arg) (d-Arg) (d-Arg) (d-Arg) (d-Bpa)(d-Arg)(d-Trp)(d-Arg)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:98); y CBP703, (d-Arg) (d-Arg) (d-Arg)(d-Bpa)(d-Arg) (d-Arg) (d-Arg)(d-Phe-2,3,4,5,6-F) (d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:99). Los resultados indican que CBP700, 701, 702, 703, aunque son más cortos que otros péptidos que se ilustran, retienen la actividad de anulación del punto de control de G2 comparable a otros péptidos que tienen una actividad significativa de anulación del punto de control de G2 (Figura 11).

Se realizó una comparación entre la actividad de anulación del punto de control de G2 y la toxicidad no específica

(anulación del punto de control de M) por CB501. En resumen, las células Jurkat se trataron con 40 µg/ml de bleomicina o 0,5 µg/ml de colchicina para determinar la actividad de anulación del punto de control de G2 y la toxicidad no específica, respectivamente. Se analizó por citometría de flujo la cantidad de ADN en cada una de las células que se trataron, como se describió anteriormente. Los datos indican que el punto de control de G2 se anuló de manera dependiente de la dosis para el CBP501, mientras que la toxicidad no específica estuvo ausente hasta 50 µM de péptido, según se determinó porque no cambió el porcentaje de células que se detuvieron en la fase M (Figura 12).

Ejemplo 3

Este ejemplo describe la actividad de inhibición de cinasa del péptido/peptidomimético y el análisis de la estabilidad en suero de varios péptidos.

Dado que dos cinasas, Chk1 y Chk2, son importantes para el mecanismo de punto de control de G2, se realizó un análisis de la inhibición de cinasa de ambas enzimas. El análisis de inhibición de cinasa in vitro se realizó mediante el uso de "PepTag (R) Non-Radioactive Protein Kinase Assays", Promega, de acuerdo con el protocolo de la compañía, excepto que se usó cinasa CHK2 purificada en lugar de PKC. El PKC purificado se compró de Upstate Biotechnology, Inc. Estos resultados se muestran en la Tabla 4A.

Tabla 4A Análisis de inhibición de cinasa de los compuestos

IC ₅₀ en µM	PKA	CHK2
CBP450	>400	10
CBP440	180	8

Se realizó el análisis de inhibición de cinasa in vitro por CycLex, Co. Ltd., Nagano, Japón. Brevemente, se usaron como cinasas Chk1 entera humana recombinante derivada de baculovirus con etiqueta de histidina o Chk2 entera humana recombinante derivada de E. coli que se fusionó con GST. Se usó como sustrato GST-Cdc25C recombinante (167-267 aminoácidos) derivado de E. coli. Las condiciones de reacción fueron Hepes-KOH 20 mM (pH 7,5), DTT 1 mM, BSA 80 µg/ml, MgCl₂ 10 mM y ATP 50 mM a 30 grados durante 60 min. La fosforilación de la serina 216 en GST-Cdc25C se detectó mediante un ensayo inmunológico unido a enzimas con el anticuerpo S216 anti-Cdc25C-fosforilado. Estos resultados se muestran en la Tabla 4B.

Tabla 4B Análisis de inhibición de cinasa de péptidos.

	CHK1	CHK2
CBP500	5,6	8
CBP501	7,9	18,6
CBP505	63,4	>100
CBP506	37,6	67
CBP603	15,5	18,1

Los datos indican que la inhibición de las cinasas Chk1 y Chk2 se produce a una dosis mayor que la dosis de anulación de G2 (las IC₅₀ para la anulación de G2 por CBP500, 501, 505, 506, 603 son inferiores a 1 µM). Estos resultados sugieren que estos péptidos tienen un mecanismo de acción además de inhibir las moléculas de Chk1/2. Alternativamente, los péptidos posiblemente se acumulan dentro de las células de manera que su concentración es mayor dentro de las células que en el medio circundante.

Se realizó el análisis del suero para determinar la estabilidad de los péptidos en suero de ratón y humano. Brevemente, los péptidos (10 mM o 2,5 mM) se incubaron con suero humano recién preparado a 37 grados durante 1 hora. El CBP501 (10 mM) se incubó con suero de ratón recién preparado durante 1 hora a 37 grados. Las células Jurkat se trataron con el suero con o sin péptidos y bleomicina (40 µg/ml) y se incubaron durante 24 horas. Se determinó la población de células en fase G2 por citometría de flujo como se describió previamente. Se determinó la actividad de anulación del punto de control de G2 residual de los péptidos que se trataron con suero tras comparar el % de células en G2 del suero tratado y la curva estándar que se produjo con péptidos que se trataron con medio, bleomicina y células Jurkat (Tabla 5A). Se determinó la cantidad residual de CBP501 con HPLC después de la desproteización con tratamiento con etanol (Tabla 5B). Los datos indican que los péptidos con aminoácidos de tipo d como el CBP501 y el CBP603 son más estables en suero que los péptidos con aminoácidos de tipo l como el CBP413.

Tabla 5A Análisis del tratamiento con suero humano

	Actividad residual del péptido después de 1 hora de tratamiento con suero humano
CBP413	<0,4 % del original
CBP501	> 50 % del original
CBP603	> 50 % del original

Tabla 5B Análisis del tratamiento con suero de ratón

	Péptido residual después de 1 hora de tratamiento con suero humano
CBP501	>90 %

Ejemplo 4

Este ejemplo describe la actividad antiproliferativa celular del CBP501 en células cultivadas. Este ejemplo también describe datos que demuestran la actividad *in vivo* de los péptidos/peptidomiméticos.

Para demostrar la actividad antiproliferativa celular de los compuestos, las células de carcinoma pancreático humano MIAPaCa2 cultivadas se trataron con CBP501 (10 μ M), cisplatino (1, 3 o 9 μ g/ml) y oxaliplatino (1, 3 o 9 μ g/ml) solo, y en combinación. Brevemente, las células se colocaron en placas a 300 células/pocillo en placas de 6 pocillos, se incubaron durante la noche y se trataron con los compuestos durante tres horas. El medio se cambió y se cultivó por 10 días adicionales. Posteriormente, las células se fijaron con metanol al 70 %, se tiñeron con violeta cristal al 0,1 % y se visualizaron. Los resultados del análisis de formación de colonias indicaron que el CBP501 mejoró la actividad citotóxica del cisplatino y el oxaliplatino contra las células MIAPaCa2.

Se realizaron estudios similares mediante el uso de células endoteliales umbilicales humanas normales (HUVEC). Como las células normales no forman colonias, se colocaron en placas 3.000 células/pocillo en lugar de 300 células/pocillo. Los resultados indican que el péptido por sí solo no altera el crecimiento de las células normales ni el péptido aumenta la actividad citotóxica hacia la célula del cisplatino y el oxaliplatino. Por lo tanto, los péptidos no exhiben una actividad anuladora de G2 significativa contra las células normales que se sometieron a un tratamiento que daña los ácidos nucleicos, en contraste con células hiperoliferantes como las células cancerosas, que están sensibilizadas al tratamiento que daña los ácidos nucleicos. Los resultados indican la especificidad del péptido en la sensibilización de las células proliferantes pero no de las células normales contra el tratamiento que daña los ácidos nucleicos.

Tabla 6 Análisis de la inhibición del crecimiento de MIAPaCa2 mediante el uso de alamar blue.

	IC ₅₀		
	24 horas	48 horas	72 hora
Cisplatino	16 μ M	31 μ M	46 μ M
CBP501	6 μ M	10 μ M	13 μ M
CBP501 con cisplatino 10uM	0,6 μ M	1 μ M	6 μ M

Se realizó el ensayo de AlamarBlue para analizar la actividad inhibidora del crecimiento de CBP501 con y sin cisplatino. Brevemente, las células MIAPaCa2 se expusieron por duplicado a 1,3, 10, 30, 100 μ M de cisplatino o 0,22, 0,67, 2, 6 y 18 μ M de CBP501 con o sin 10 μ M de cisplatino durante tres horas en placas de 96 pocillos a 2.500 células/pocillo. El medio se cambió y se incubó 24, 48 o 72 horas adicionales. Después de la incubación, se adicionaron 20 μ l del reactivo de alamarBlue al 90 % a cada pocillo durante otras 6 horas para detectar la viabilidad celular mediante intensidad fluorescente. La intensidad fluorescente se midió mediante el uso de un lector de placas Spectrafluor Plus con excitación a 530 nm y emisión a 590 nm. Se calculó la IC₅₀ (Tabla 6).

Este estudio indica que el CBP501 solo inhibe el crecimiento celular mejor que el cisplatino en dosis molares. El CBP501 suprimió el crecimiento celular a una dosis mucho más baja cuando se combinó con 10 μ M de cisplatino, que es aproximadamente la dosis de cisplatino que se usa para el tratamiento del cáncer. Además, la actividad supresora del crecimiento del CBP501 fue más larga que la del cisplatino; la IC₅₀ a las 72 horas fue mucho mejor cuando se usó CBP501 que cisplatino.

Se determinó la vida media *in vivo* del CBP501 tras cuantificar el CBP501 en suero de ratón 1, 3 y 6 horas después de la

inyección intraperitoneal del CBP501 (40 mg/kg). Se determinó con HPLC la cantidad residual intacta del CBP501 después de desproteinizar suero de ratón que se extrajo de ratones que se inyectaron con tratamiento con etanol (Tabla 7).

Tabla 7 vida media de CBP501 *in vivo*

	Vida media después de la inyección intraperitoneal de 40 mg/kg
CBP501	3 horas

Para determinar la tolerancia a los péptidos, los grupos de diez ratones se inyectaron por vía intravenosa con CBP501 (5, 8 o 10 mg/kg) una vez o se inyectaron intraperitonealmente con CBP501 (50, 80 o 100 mg/kg) una vez. Durante una semana se observó la supervivencia de los ratones que se inyectaron (Tabla 8).

Tabla 8 Dosis máxima que se tolera por inyección única en ratón

	MTD (iv)	MTD (ip)
CBP413	14 mg/kg	146,7 mg/kg
CBP501	10 mg/kg	98,8 mg/kg

Para estudiar la eficacia de los compuestos *in vivo*, se implantaron por vía subcutánea células de carcinoma pancreático humano MIA PaCa2 en ratones scid. El tratamiento se inició cuando el tamaño del tumor primario fue de 0,1 cm³ (Day 0) o mayor, por ejemplo, 7 u 8 mm de diámetro. Se administraron CDDP (3 mg/kg) y CBP 501 (10 o 40 mg/kg) intraperitonealmente solos o en combinación. Los tamaños de los tumores se midieron mediante el uso de calibradores tres veces por semana, y los volúmenes se calcularon mediante el uso de la fórmula: peso (mg) = [ancho (mm)² x longitud (mm)]/2. Se graficó el tamaño medio del tumor para cada grupo de tratamiento (n=4) frente a los días posteriores al inicio del tratamiento (Figura 10).

Los resultados indican que el tratamiento con el CBP501 solo suprime el crecimiento de células de cáncer pancreático humano *in vivo*. Los resultados indican además que el CBP501 aumentó la actividad antitumoral del cisplatino.

Ejemplo 5

Este ejemplo incluye una descripción del cáncer de pulmón y los estudios que usan CBP501.

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en adultos en los países occidentales. En los EE. UU., se diagnosticaron 219.440 casos nuevos en 2009 y se produjeron 159.390 muertes que se debieron a esta enfermedad, lo que representa aproximadamente el 29 % de todas las muertes por cáncer (véase, por ejemplo, American cancer society, Cancer Facts & Figures 2009). El ochenta y siete por ciento (87 %) de todos los casos nuevos de cáncer de pulmón con histología de células no pequeñas (NSCLC), de los cuales hay tres tipos principales: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide) y, carcinoma de células grandes (American cancer society, Cancer Facts & Figures 2009). A pesar de las mejoras en las técnicas quirúrgicas y las terapias combinadas, aún es pobre el pronóstico para los pacientes que se diagnostican con NSCLC. La tasa de supervivencia a cinco años es del 47 % para los casos que se detectan en un estadio temprano, cuando la enfermedad aún está localizada, pero la mayoría de los pacientes con NSCLC (68 %) (véase, por ejemplo, AJCC Cancer Staging Manual. En: Fleming ID, editor. Filadelfia: Lippincott-Raven; 2002) se diagnostican con la enfermedad avanzada (estadio III) o enfermedad metastásica (estadio IV) por lo que requieren quimioterapia. Las tasas de supervivencia a 5 años son del 8,4 % para aquellos pacientes con enfermedad en estadio III y del 1,6 % para el estadio IV, con la mayoría de los pacientes con NSCLC avanzado, que sucumben por la enfermedad en 2 años (véase, por ejemplo, American cancer society, Cancer Facts & Figures 2009; AJCC Cancer Staging Manual. En: Fleming ID, editor. Filadelfia: Lippincott-Raven; 2002.) La introducción de nuevas terapias que puedan producir una mejora significativa en la supervivencia y la calidad de vida del paciente es una necesidad insatisfecha.

Los pacientes con NSCLC en estadio avanzado (IIIb o IV) que tienen un buen estado funcional pueden obtener beneficios de la quimioterapia (véase, por ejemplo, Souquet, P.J., y otros, Lancet 342:19-21, 1993; Marino, P., y otros, Chest 106:861-865, 1994; Marino, P., y otros, Cancer 76:593-601, 1995; Helsing, M., y otros, Eur J Cancer 34:1036-1044, 1998; Cullen, M.H., y otros, J Clin Oncol 17:3188-3194, 1999; Pfister, D.G., y otros, J Clin Oncol 22:330-353, 2004). Se ha demostrado que los dobletes de quimioterapia mejoran la supervivencia en comparación con agentes únicos o sin quimioterapia (véase, por ejemplo, Bunn, P.A., y otros, J Clin Oncol 20:23S-33S, 2002). Los regímenes de quimioterapia de primera línea que se recomiendan actualmente en NSCLC avanzado incluyen compuestos de platino (cisplatino [CDDP] o carboplatino) en combinación con gemcitabina, vinorelbina, o taxanos (paclitaxel o docetaxel), irinotecán, etopósido, vinblastina y/o pemetrexed como regímenes de referencia (Pfister, D.G., y otros, J Clin Oncol 22:330-353, 2004).

Los ensayos aleatorizados demuestran que diversas combinaciones de dobletes de platino tienen una eficacia similar,

aunque los regímenes difieren ligeramente en términos de toxicidad, conveniencia y costo. Los resultados encontraron tasas de respuesta general (ORR) de entre 17 % y 32 %, tiempos de supervivencia promedio de 7 a 10 meses, y tasas de supervivencia a 1 año de 30 a 45 % (véase, por ejemplo, Scagliotti, G., y otros, Semin Oncol 32:S5-S8, 2005; Schiller, JH., y otros, N Engl J Med 346:92-98, 2002; Scagliotti, G., y otros, J Clin Oncol 20:4285-4291, 2002; Kelly, K., y otros, J Clin Oncol 19:3210-3218, 2001; Fossella, F., y otros, J Clin Oncol 21:3016-3024, 2003).

Hasta ahora la mayoría de los casos de tripletes de quimioterapia no han resultado en una mayor supervivencia, sino que han aumentado la toxicidad. Sin embargo, un estudio reciente de carboplatino + paclitaxel + bevacizumab mostró algún beneficio de supervivencia (véase, por ejemplo, Sandler, A., y otros, N Engl J Med 355:2542-2550, 2006), lo que sugiere que la adición de un agente dirigido con toxicidades no superpuestas puede mejorar la quimioterapia doble. Se persiguen intentos activos para optimizar el beneficio de la quimioterapia mediante el uso de marcadores moleculares predictivos de la actividad antitumoral. Están comenzando a emerger los genes predictivos de la eficacia quimioterapéutica en NSCLC (véase, por ejemplo, Bepler, G., y otros, ASCO Educational Book:350-352, 2008; Sommers, K., y otros, Proc Am Soc Clin Oncol 26 2008). Entre estos se destacan los marcadores como ERCC1, BRCA1/2, RRM1 y TS (Tabla 9).

Tabla 9. Marcadores moleculares predictivos de eficacia quimioterapéutica en NSCLC

Marcador	Expresión	Sensibilidad	Resistencia
ERCC1	↑		Agentes de platino
	↓	Agentes de platino	
BRCA1/2	↓	Agentes de platino	Taxano
RRM1	↑		Gemcitabina
	↓	Gemcitabina	
TS	↑		Pemetrexed o 5-FU
	↓	Pemetrexed o 5-FU	

Ejemplo 6

Este ejemplo incluye una descripción de los datos que indican que ciertas subpoblaciones de pacientes humanos responden favorablemente a combinaciones de péptidos y agentes quimioterápicos (que dañan los ácidos nucleicos). Inesperadamente, los datos muestran que un subgrupo de la población de pacientes de un estudio clínico sobre cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas (NSCLC) que tenía conteos de glóbulos blancos (WBC) de menos de 10.000 por milímetro cúbico de sangre antes del tratamiento con CBP501 recibió beneficio por la administración del CBP501.

El CBP501 es un dodecapéptido sintético que se compone completamente de D-aminoácidos (Figura 13). Es una versión evolucionada de TAT-S216A, que se optimizó por su actividad para reducir la acumulación de células en G2 (4N) en respuesta al tratamiento con agentes que dañan el ADN, en un ensayo del contenido de ADN que se basa en citometría de flujo.

Se realizaron dos estudios de fase I de rango de dosis y de farmacocinética para investigar el CBP501 en un total de 78 pacientes: un estudio de monoterapia del CBP501, que se administró como una infusión iv de 60 minutos en los días 1, 8 y 15, se repitió cada 4 semanas, y un estudio de terapia combinada con cisplatino con administración una vez cada 3 semanas (véase, por ejemplo, Shapiro, GI., y otros, Clin Cancer Res. 15 de mayo; 17 (10):3431-42, 2011).

Estudio de agente único de fase I (CBP04-01): Este fue el primer ensayo de escalada de dosis de fase I de agente único en el hombre, que explora un régimen de tres inyecciones (días 1-8-15) cada 28 días, en una población de pacientes con tumores sólidos avanzados. Se administró un total de 68 ciclos, la mediana del número de ciclos por paciente fue 2 (rango 1-8). Dos pacientes lograron 7 ciclos de tratamiento con enfermedad estable, uno con diagnóstico de cáncer de páncreas y el otro con cáncer de ovario. La mayoría de los pacientes (87 %) suspendieron el estudio a causa de la progresión de la enfermedad. Ningún paciente suspendió a causa de toxicidad (véase, por ejemplo, Shapiro, GI., y otros, Clin Cancer Res. 15 de mayo; 17(10):3431-42, 2011).

Estudio de fase I de CBP501 en combinación con cisplatino (CBP06-01): El objetivo principal de este estudio de fase I fue determinar la MTD y RD del CBP501 y el cisplatino cuando se administran en combinación una vez cada 21 días. Primero se administró el CBP501, como una infusión de 1 hora, se continuó con cisplatino dos horas después del inicio del tratamiento. Los pacientes también recibieron tratamiento profiláctico para reacciones alérgicas de acuerdo con el mismo régimen que se desarrolló para el estudio de fase única de un solo agente (loratadina, dexametasona, ranitidina y difenhidramina).

Se trató un total de 48 pacientes en tres centros de Estados Unidos y se administró un total de 182 ciclos, la mediana del número de ciclos por paciente fue de 4 (rango 1-13). El CBP501 se exploró en un rango de dosis de 3,6 mg/m² a 36,4 mg/m². El nivel de dosis más alto que se estudió fue 36,4 mg/m² de CBP501 y 75 mg/m² de cisplatino. A este nivel de dosis, dos de cada seis pacientes experimentaron reacciones alérgicas que los investigadores consideraron como limitantes de la dosis (grado 3). La MTD se consideró como el nivel de dosis inmediatamente inferior, que fue 24,3 mg/m² de CBP501 y 75 mg/m² de cisplatino. Se documentaron indicios de actividad en varios pacientes (véase, por ejemplo, Shapiro, Gl., y otros, Clin Cancer Res. 15 de mayo; 17(10):3431-42, 2011).

El cisplatino (cis-diaminodicloroplatino), un complejo de coordinación de platino inorgánico, reacciona preferentemente en la posición N7 de los residuos de guanina y adenina de ADN para formar una variedad de aductos monofuncionales y bifuncionales. Estos aductos contribuyen a la citotoxicidad del fármaco, tras impedir diversos procesos celulares que requieren la separación de ambas cadenas de ADN como la replicación y la transcripción.

El cisplatino se evaluó clínicamente frente a una variedad de tumores gracias a su sólida actividad antineoplásica contra los cánceres de testículo y de ovario. Desde su aprobación, el cisplatino es un agente quimioterapéutico crítico y se usa ampliamente, ya sea solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos. También se conoce que el cisplatino confiere un efecto paliativo sustancial en pacientes que presentan otros tipos de tumores, por ejemplo, cáncer de pulmón, carcinoma de vejiga y carcinoma de cabeza y cuello, y se incluye en la mayoría de los regímenes de quimioterapia que se usan en esas enfermedades.

El disodio de pemetrexed es un antifolato estructuralmente nuevo que posee un núcleo único de pirrolo [2,3-d] pirimidina fusionado 6-5, y que inhibe la función de las enzimas que dependen de folato que se involucran en la síntesis de sustratos necesarios para el crecimiento y la división celular como la timidilato sintasa, dihidrofolato reductasa y glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (véase, por ejemplo, Taylor, EC., y otros, J Med Chem 35:4450-4454, 1992; Schultz, RM., y otros, Anticancer Res 19:437-443, 1999).

El pemetrexed demostró actividad en ensayos clínicos en una gran variedad de tipos de tumores, que incluyen pulmón, mama, colon, pleura, páncreas, estómago, vejiga, cabeza y cuello y cuello uterino. El 4 de febrero de 2004 la FDA aprobó el pemetrexed en combinación con cisplatino para el tratamiento de pacientes con MPM cuya enfermedad sea irresecable o aquellos que de otro modo no son candidatos para cirugía curativa.

En estudios de fase II en pacientes con NSCLC que no recibieron quimioterapia, el pemetrexed en combinación con cisplatino o carboplatino arrojó resultados de eficacia comparables con otros dobles de platino (véase, por ejemplo, Scagliotti, G., y otros, Clin Cancer Res 11:690-696, 2005; Zinner R., y otros, Cancer 104:2449-2456, 2005; Manegold, C., y otros, Ann Oncol 11:435-440, 2000; Shepherd, FA., y otros, Cancer 92:595-600, 2001). Adicionalmente, el pemetrexed tiene un excelente perfil de seguridad y un programa de administración conveniente.

Un estudio de fase III aleatorizado reciente comparó, en un ensayo de diseño de no inferioridad, la supervivencia general (OS) entre 1725 pacientes con NSCLC en estadio III o IV que se trataron con cisplatino más gemcitabina o cisplatino más pemetrexed cada 3 semanas por hasta seis ciclos que no recibieron quimioterapia (véase, por ejemplo, Scagliotti, G., y otros, J Clin Oncol 26:3543-3551, 2008; Pimentel, F., y otros, Proc Am Soc Clin Oncol 26 (Parte I de II):448s, 2008, (Supl. 15S)(resumen) # 448s). La OS para cisplatino más pemetrexed no fue inferior a cisplatino más gemcitabina (mediana de la supervivencia, 10,3 meses para ambos tratamientos). La OS fue estadísticamente superior para cisplatino más pemetrexed versus cisplatino/gemcitabina en pacientes con adenocarcinoma (n=847; 12,6 meses y 10,9 meses, respectivamente) e histología de carcinoma de células grandes (n=153; 10,4 meses y 6,7 meses, respectivamente). Para cisplatino más pemetrexed, las tasas de neutropenia de grado 3 o 4, anemia y trombocitopenia; neutropenia febril; y la alopecia fueron significativamente más bajas que para el grupo de tratamiento con cisplatino/gemcitabina, mientras que las náuseas de grado 3 o 4 fueron más comunes.

Pacientes y métodos:

Diseño del estudio clínico: Estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado fase II, de dos grupos, estudio comparativo. El protocolo evaluó la dosis completa de cisplatino y pemetrexed con o sin el CBP501. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1 para pemetrexed, cisplatino y CBP501 (grupo A) o pemetrexed y cisplatino (grupo B). Se estratificó la aleatorización de acuerdo con el estadio inicial de la enfermedad (IIIB vs IV), la presencia de metástasis cerebral y si los pacientes eran elegibles o no para la terapia con bevacizumab.

Lugar del Investigador/ensayo: 40 centros aproximadamente en los Estados Unidos, Rusia, Canadá, Brasil, Argentina y Perú.

Objetivos del estudio:

Primario: Comparar la eficacia, la supervivencia libre de progresión de cisplatino y pemetrexed con o sin CBP501 en pacientes con NSCLC no escamoso avanzado localmente (estadio IIIB con derrame pleural maligno o derrame pericárdico) o metastásico (estadio IV).

Secundario: Caracterizar el perfil de seguridad del régimen de estudio y los parámetros de eficacia distintos de la supervivencia libre de progresión como la supervivencia general.

Población de estudio:

5

Criterios de inclusión:

Consentimiento informado firmado que se obtiene antes del inicio de cualquier procedimiento específico del estudio.

10 Diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas (NSCLC) que se confirmó histológica o citológicamente, no susceptible de resección radical, estadio IIIB con derrame pleural o pericárdico o estadio IV, que no recibió quimioterapia previa u otro tratamiento sistémico

Al menos una lesión medible unidimensionalmente según los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST)

15 Pacientes masculinos o femeninos de al menos 18 años.

Estado funcional de ECOG (PS): 0-1

Esperanza de vida > 3 meses.

Se permite la radioterapia local previa si se completaron ≥ 3 semanas antes de la primera dosis de la medicación del estudio.

Se permite la radioterapia paliativa concomitante a una lesión ósea existente para el control del dolor.

20 Se permite la cirugía previa si se realizó al menos 4 semanas antes de la primera dosis de medicación del estudio y el paciente debe estar completamente recuperado

Función orgánica adecuada, que incluye lo siguiente:

25 Médula ósea: conteo de glóbulos blancos (WBC) $\geq 4 \times 10^9/L$, conteo absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$, conteo de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, hemoglobina ≥ 9 g/dL Hepático: Bilirrubina $\leq 1,5$ x el límite superior de la normalidad (ULN), aspartato transaminasas (AST/SGOT) y alanina transaminasas (ALT/SGPT) $\leq 2,5$ x ULN (o ≤ 5 x ULN si hay metástasis hepáticas), INR $\leq 1,5$ x ULN, albúmina $\geq 3,0$ g/dL

Renal: Creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dL o aclaramiento de creatinina ≥ 45 ml/min (calculado de acuerdo con la fórmula de Cockcroft y Gault)

30 Las pacientes femeninas en edad fértil deben tener una prueba de embarazo negativa y usar al menos una forma de anticoncepción aprobada por el Investigador durante 4 semanas antes del estudio y 4 meses después de la última dosis del fármaco del estudio. Para los propósitos de este estudio, el potencial de tener hijos se define como: "Todas las pacientes a menos que sean posmenopáusicas durante al menos un año o sean estériles quirúrgicamente"

Los pacientes masculinos deben usar una forma de anticoncepción de barrera aprobada por el Investigador durante el estudio y durante 4 meses después de la última dosis del fármaco del estudio.

35 Capacidad para cooperar con el tratamiento y el seguimiento.

Criterios de exclusión:

Radioterapia a más del 30 % de la médula ósea antes de ingresar al estudio.

40 Presencia de características neuroendocrinas en la muestra tumoral

Tratamiento previo con quimioterapia, nuevas terapias biológicas (moléculas pequeñas, anticuerpos), inmunoterapia.

Ausencia de lesiones medibles.

45 Una infección continua o activa, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, angina de pecho inestable, arritmia cardíaca sintomática o mal controlada, trastorno trombotico o hemorrágico no controlado, o cualquier otro trastorno médico no controlado grave en opinión del Investigador.

Cualquier antecedente de otra malignidad dentro de los 5 años de ingreso al estudio (que no sea el carcinoma basocelular de la piel curado o el carcinoma del cuello uterino curado in situ)

Presencia de cualquier trastorno(s) significativo(s) del sistema nervioso central (CNS) o psiquiátrico que dificulte la conformidad del paciente

50 Evidencia de neuropatía periférica > grado 1 según NCI-CTCAE Versión 3

Tratamiento con cualquier otro agente en investigación, o participación en otro ensayo clínico dentro de los 28 días anteriores al ingreso al estudio.

Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia o cualquier paciente con potencial de procreación que no use un método anticonceptivo adecuado.

55 Infección conocida por VIH, HBV, HCV

Presencia de metástasis cerebrales sintomáticas. Los pacientes con metástasis cerebrales deben:

Tener un estado neurológico estable después de la terapia local (cirugía o radiación) durante al menos 2 semanas después de completar la terapia definitiva y haber discontinuado el uso de corticosteroides durante 1 semana antes del ingreso al estudio.

60 Estar sin disfunción neurológica que pueda confundir la evaluación de los AE neurológicos y otros

Incapacidad o falta de voluntad para tomar ácido fólico, vitamina B12 o corticosteroides

Incapacidad para interrumpir la aspirina u otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, que no sean dosis de aspirina <1,3 gramos por día, durante un periodo de 5 días (periodo de 8 días para agentes de acción prolongada, como piroxicam)

Pérdida de peso significativa (≥ 10 % de peso corporal durante las 6 semanas anteriores)

65 Presencia de colecciones de líquidos del tercer espacio significativas clínicamente (mediante examen físico), por ejemplo, ascitis o derrames pleurales que no pueden controlarse mediante drenaje u otros procedimientos antes del ingreso al

estudio

Número de pacientes:

- 5 Se trató un total de 195 pacientes de los cuales 97 pacientes se trataron con CBP501, cisplatino y pemetrexed (Grupo A) y 98 pacientes se trataron con pemetrexed y cisplatino (Grupo B).

Estudio de fármacos:

- 10 Formulación: El CBP501 para inyección se proporcionó en viales de dosis única (20 mg) que contienen un polvo liofilizado estéril que comprende sal de acetato (unidades base del péptido) del péptido CBP501. Para la administración, el contenido del vial se reconstituyó en inyección de dextrosa al 5 %, USP, y se agregó a una bolsa iv de 100 ml de inyección de dextrosa al 5 %, USP.

- 15 Pemetrexed: Se usó una formulación comercial de pemetrexed, con reconstitución en 20 ml de disolución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 %, después dilución hasta 100 ml.

Cisplatino: Se usó una formulación comercial de cisplatino y se diluyó en 250 ml de disolución salina normal para la administración.

- 20 Régimen de dosis y vía de administración:

CBP501, pemetrexed y cisplatino se administraron el mismo día (día 1), cada 3 semanas durante un máximo de seis ciclos. Se consideró que un ciclo era de 3 semanas (21 días).

- 25 Grupo A

Se administró el CBP501 25 mg/m² como una infusión iv de 1 hora.

- 30 Se administró el pemetrexed 500 mg/m² como una infusión iv durante 10 minutos, inmediatamente después de la infusión de CBP501.

Se administró el cisplatino 75 mg/m² como una infusión iv de 1 hora inmediatamente después de la infusión del pemetrexed.

- 35 Grupo B

Se administró el pemetrexed 500 mg/m² como una infusión iv durante 10 minutos.

Se administró el cisplatino 75 mg/m² como una infusión iv de 1 hora inmediatamente después de la infusión del pemetrexed.

- 40 Cada combinación se administró a través de una vía venosa central o periférica.

Tratamiento profiláctico:

Todos los pacientes inscritos recibieron:

- 45 Suplementos vitamínicos: todos los pacientes recibieron instrucciones de tomar diariamente una dosis baja de preparación oral de ácido fólico o multivitaminas con ácido fólico. Se deben tomar al menos 5 dosis diarias de ácido fólico durante el período de 7 días anterior a la primera dosis de pemetrexed, y el tratamiento debe continuar durante el curso completo de la terapia y durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed. La dosis de ácido fólico que se sugiere estaba en el rango de 350-1.000 µg. Los pacientes también deben recibir una (1) inyección intramuscular de vitamina B12 durante la semana anterior a la primera dosis de pemetrexed y cada 3 ciclos a partir de entonces. Las inyecciones posteriores de vitamina B12 pueden administrarse el mismo día que el pemetrexed. La dosis de vitamina B12 fue de 1.000 µg.

Dexametasona 4 mg oralmente, dos veces al día, el día anterior, el día de la administración del tratamiento y el día posterior.

- 55 Tratamiento antiemético profiláctico: compuesto por antagonistas de 5HT3 + esteroides de acuerdo con los protocolos estándar del centro de tratamiento. Los pacientes recibieron más antieméticos orales según sea necesario.

• Se sugirió el siguiente protocolo de hidratación en pacientes sin insuficiencia cardiovascular. Se podrían implementar protocolos similares a los que se administran rutinariamente en los centros de los investigadores:

- 60 Los pacientes recibieron un total de 1,5-2,0 litros de hidratación (5 % de dextrosa o ½ disolución salina normal) con 20 mEq KCl/litro y 1 g de MgSO4/litro, a 500 ml/hora.

Se administraron 12,5 g de manitol por vía IV, después que el paciente recibió 1 hora de la infusión de hidratación.

Después se infundió la infusión de cisplatino (mezclada en disolución salina normal a 1 mg/ml) durante 1 hora, simultáneamente con la infusión de hidratación.

- 65 Para mantener el gasto urinario a 250 ml/hora durante la hidratación se administró manitol adicional (12,5-50,0 g por vía IV), cuando fue necesario.

• Para los pacientes que se trataron con CBP501 (Grupo A), se recomendó que recibieran el siguiente régimen profiláctico para reducir la incidencia y la gravedad de los síntomas a causa de la liberación de histamina:

Difenhidramina (DPH) 50 mg IV y Ranitidina 50 mg IV (u otro antagonista de histamina H2) antes de cada infusión de CBP501.

Loratadina (10 mg) PO el día anterior (día -1), el día de la administración de CBP501 (día 0) y el día posterior (día 1).

Duración del período de estudio por paciente:

Los pacientes recibirán un máximo de seis ciclos de tratamiento de estudio a menos que se observe alguno de los siguientes:

Progresión de la enfermedad

toxicidad inaceptable

retractación del consentimiento

violación grave del protocolo

retraso del tratamiento > 2 semanas (excepto en el caso de beneficio potencial o percibido para el paciente)

Después de la interrupción del tratamiento, los pacientes se seguirán cada 8 semanas hasta la progresión de la enfermedad o el inicio de una terapia anticancerígena sistémica adicional, y después cada 6 meses hasta la muerte.

Consentimiento informado

El Investigador le explicó detalladamente al paciente el propósito y los métodos del estudio, así como los efectos que se esperan y las reacciones adversas, antes de que se realizaran los procedimientos de cribado específicos del estudio. Se le proporcionó al paciente una hoja de información y se le dio tiempo y oportunidad suficientes para preguntar sobre los detalles del ensayo y decidir si participar o no. El paciente y la persona con la que discuten el consentimiento informado firmaron y fecharon el formulario de consentimiento.

El Investigador explicó que el paciente era completamente libre de negarse a ingresar al estudio o retirarse del mismo en cualquier momento y por cualquier motivo. Del mismo modo, el Investigador y/o el Patrocinador eran libres de retirar al paciente en cualquier momento por razones de seguridad o administrativas. Se explicó cualquier otro requisito necesario para la protección de los derechos humanos del paciente, de acuerdo con las directrices GCP actuales de CFR (21, partes 312D, 50 y 56) e ICH (ICH E6 1997) y la Declaración de Helsinki, 1964 (como se aclaró en Tokio en 2004).

Asignación de los números de los pacientes

La aleatorización del paciente y la asignación a un grupo de tratamiento se gestionaron de forma centralizada.

Análisis estadístico:

Se usó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para estimar el cociente de riesgo (HR) para PFS entre los 2 grupos de tratamiento. El modelo incluyó el grupo de tratamiento como un factor, así como los factores de estratificación de aleatorización. Se exploraron las covariables siguientes: edad, sexo, raza (caucásico/no caucásico), cirugía/procedimiento previo (sí/no), radioterapia previa (sí/no), interpretación de rayos X (normal/anormal), interpretación de ECG (normal/anormal), gammagrafía ósea (normal/anormal) y tiempo desde el diagnóstico. Cualquier variable continua como la edad y el tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento del estudio podrían convertirse en variables categóricas tras especificar 2 o varias clases de valores si diera como resultado un mejor ajuste del modelo. Las variables exploratorias se ingresaron mediante el uso de un algoritmo de regresión gradual que usa los criterios siguientes: una variable debe ser significativa al nivel de 0,25 para ingresar al modelo y significativa al nivel de 0,15 para permanecer en el modelo. Para el modelo final, se proporcionó la estimación puntual de los cocientes de riesgo junto con CI del 95 %.

Se realizaron análisis de subgrupos para pacientes que tenían WBC <10.000 μ L en el cribado. Se realizó un análisis adicional de subgrupos con el software GraphPad Prism 5 con datos en bruto de cada paciente que se analizó.

Resultados de eficacia:

El análisis del modelo de riesgos proporcionales de Cox sin explorar otras covariables en la supervivencia libre de progresión (PFS) indicó que el Grupo A (el grupo con CBP501) tenía un riesgo mayor que el Grupo B (HR = 1,20 [0,88, 1,65]), pero no fue significativo estadísticamente (P = 0,25). El mismo modelo que explora otras covariables también indicó que el grupo A tenía un riesgo mayor que el grupo B (HR = 1,21 [0,85, 1,73]), pero no fue significativo estadísticamente (P = 0,30).

Para los pacientes que tenían WBC <10.000/ μ L en el cribado, el análisis del modelo de riesgos proporcionales de Cox sin explorar otras covariables indicó que el Grupo A tenía un riesgo mayor que el Grupo B (HR = 1,04 [0,73, 1,49]), pero no fue significativo estadísticamente (P = 0,81). El mismo modelo que explora otras covariables también indicó que el grupo A tenía un riesgo mayor que el grupo B (HR = 1,06 [0,71, 1,59]), pero no fue significativo estadísticamente (P = 0,78).

Se observó que el cociente de riesgo para PFS mejora para el Grupo A cuando el análisis se restringió a pacientes que tenían WBC <10.000/ μ L en el cribado en ambos análisis (Tablas A, B).

5 Tabla A Análisis de covariables de Cox en PFS sin explorar otras covariables
PFS con revisión radiológica independiente Análisis de covariables de Cox sin explorar otras covariables

	Cociente de riesgo	Valor de p
Tratados por ALL	1,20	0,25
WBC<10.000	1,04	0,81

Tabla B Análisis de covariables de Cox en PFS mediante la exploración de otras covariables
Exploración de otras covariables

	Cociente de riesgo	Valor de p
Tratados por ALL	1,21	0,30
WBC<10.000	1,06	0,78

10 Análisis del modelo de riesgos proporcionales de Cox sobre la supervivencia global (OS) en toda la población tratada

El Grupo A tenía un riesgo menor que el Grupo B sin y con la exploración de otras covariables (HR=0,96 y 0,77). La diferencia no fue significativa estadísticamente (P=0,82 y 0,25).

15 Análisis del modelo de riesgos proporcionales de Cox sobre la OS en pacientes que tenían WBC<10.000/ μ L en el cribado

Para la OS en pacientes que tenían WBC<10.000/ μ L en el cribado en la población tratada, el Grupo A tenía un riesgo menor que el Grupo B sin y con la exploración de otras covariables (HR=0,80 y 0,69); la diferencia no fue significativa estadísticamente (P=0,32 y 0,16).

20 Se observó que el cociente de riesgo para la OS mejora para el Grupo A cuando el análisis se restringió a pacientes que tenían WBC<10.000/ μ L en el cribado en todo el análisis (Tablas C, D).

Tabla C Análisis de covariables de Cox en la OS sin explorar otras covariables
Análisis de covariables de Cox sobre la supervivencia general sin explorar otras

	Cociente de riesgo	Valor de p
Tratados por ALL	0,96	0,82
WBC<10.000	0,80	0,32

25 Tabla D Análisis de covariables de Cox en la OS mediante la exploración de otras covariables
Exploración de otras covariables

	Cociente de riesgo	Valor de p
Tratados por ALL	0,77	0,25
WBC<10.000	0,69	0,16

30 La Figura 14 muestra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, la mediana de la OS y el cociente de riesgo en relación con el WBC en el cribado (basal) en todos los pacientes que se trataron. El cociente de riesgo mejora a medida que disminuye el nivel de corte y alcanza un pico en 8.000/ μ L WBC como nivel de corte.

Con referencia a la **Figura 17**, los neutrófilos se purificaron con el kit de enriquecimiento de neutrófilos EasySep (Stemcell technol.) de sangre periférica humana después de la eliminación de los glóbulos rojos con Hetasep (Stemcell technol.). Los neutrófilos purificados (1×10^6 células/pocillo, se cultivaron placas de 24 pocillos con o sin 1 μ M de CBP501 durante 15 minutos (reacción terminada tras adicionar EDTA) y cuatro horas adicionales con PMA 1 nM, A23187 3 o 10 μ M, o LPS 100 o 1.000 ng/ml. Los pocillos se lavaron dos veces y se incubaron con DNasa durante 15 minutos y se recogieron los sobrenadantes, se incubaron con sustrato de elastasa durante 2 horas y después se analizaron para detectar la actividad de la elastasa.

40 Con referencia a la **Figura 18**, se inyectaron por vía intravenosa ratones C57BL/6, de 8 semanas de edad, con o sin LPS 2,5, 5 o 10 μ g/ml 30 minutos antes de la inyección de difenhidramina. Se inyectó CBP501 (7,5 mg/kg) 30 minutos después de la inyección de difenhidramina. Se cuantificó con ELISA el complejo trombina/antitrombina en el plasma que se separó de la sangre que se extrajo 3 horas después de la inyección de CBP501 o simulada. Se obtuvieron los datos en cada afección de cuatro animales.

Con referencia a la **Figura 19**, se obtuvieron los macrófagos tras estimular las células mononucleares de sangre periférica humana con 0,32 μ M de PMA y eliminar todas las células en suspensión a las 48 horas de la estimulación con PMA. Las células se incubaron adicionalmente con 50 ng/ml de IFN-gamma, 10 ng/ml de LPS para obtener el fenotipo M1, y 20 ng/ml de IL-4 para obtener macrófagos en M2. Ambos tratamientos fueron con o sin CBP501. La actividad fagocítica se supervisó mediante el uso de perlas marcadas fluorescentes y citometría de flujo.

Con referencia a la **Figura 20**, se incubó la línea celular de macrófagos RAW264.7 con o sin 0,1 o 1 μ M de CBP501 durante 3-6 horas, y luego se incubó adicionalmente con o sin 10 o 1.000 ng/ml de LPS durante 4 horas. El TNF que se liberó se midió por ELISA.

El CBP501 mostró potencial como agente antitumoral eficaz en estudios preclínicos (Sha, S. y otros Mol. Cancer Ther. 6:147 (2007)) y clínicos Fase I (Shapiro, G.I. y otros. Clin. Cancer Res. (2011)). El CBP501 puede operar bajo dos mecanismos de acción, por ejemplo, mediante la anulación del punto de control de G2 del ciclo celular (Sha, S., y otros. Mol. Cancer Ther. 6:147 (2007)) y la concentración de platino en las células tumorales o a través de la inhibición de la calmodulina (Mine, N. y otros, Mol. Cancer Ther. 10:1929 (2011)).

Como se demuestra en la presente descripción, se descubrió inesperadamente mediante un análisis de subgrupos en la población de pacientes de un estudio clínico de fase II en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas que había una diferencia significativa estadísticamente ($p < 0,0001$) en la supervivencia de los grupos de pacientes entre aquellos con conteo alto de glóbulos blancos (WBC) en el cribado y aquellos con WBC normal o bajo.

Además, como lo indican los resultados de la presente descripción, el CBP501, adicionalmente a la acción directa sobre las células tumorales, también puede actuar sobre el microambiente tumoral, como los macrófagos, que inhiben la calmodulina y aumentan las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) cuando los pacientes están inflamados por reducción del aclaramiento/fagocitosis de las NET por los macrófagos. Esto puede aumentar la posibilidad de tener trombosis venosa profunda (DVT) y metástasis y, por lo tanto potencialmente afectar negativamente la supervivencia del paciente. Por el contrario, la inhibición de los macrófagos de tipo M2 en pacientes puede evitar la acción positiva de los macrófagos sobre el crecimiento tumoral, la angiogénesis, la metástasis y la evasión inmune del tumor, todo lo cual promueve la metástasis tumoral que puede acortar la supervivencia de los pacientes.

En coherencia con esta observación, se ha demostrado una mayor formación de las NET de neutrófilos activados por el tratamiento con el CBP501 in vitro y una mayor formación del complejo de trombina/antitrombina en ratones que se estimularon con LPS. También se ha indicado que el CBP501 inhibe la secreción de citocinas y la fagocitosis de los tipos de macrófagos M1 y M2.

Si bien los estudios clínicos indican que el CBP501 funciona mediante el aumento de la citotoxicidad del cisplatino contra las células tumorales, los resultados de la presente descripción demuestran un hallazgo inesperado por el análisis de subgrupos que se realizó en el estudio de Fase II en pacientes con NSCLC no escamoso que indica que los grupos de pacientes con conteos altos de glóbulos blancos (WBC) en el cribado del estudio clínico sobrevivieron menos y los otros grupos de pacientes con WBC normal o bajo sobrevivieron más en respuesta al régimen con CBP501, y la diferencia fue muy significativa estadísticamente con un valor p que se calculó en una curva de Kaplan-Meier en la supervivencia global por la prueba de Log-rank (Mantel-Cox) inferior a 0,0001.

Por lo tanto, se encontró inesperadamente que los pacientes con WBC normales o bajos antes del tratamiento se beneficiaron del tratamiento con el CBP501, mientras que los pacientes con WBC altos podrían haberse afectado negativamente por el mismo tratamiento. La actividad inhibitoria del CBP501 sobre la calmodulina sugiere que el efecto sobre una variedad de células microambientales, tales como los macrófagos, los leucocitos y los linfocitos, puede inhibir o modular su actividad, lo que podría provocar los resultados bidireccionales porque, por ejemplo, tras inhibir los macrófagos, si se inhiben los macrófagos tipo M1, podría afectar negativamente la supervivencia del paciente y si se inhiben los macrófagos M2 se prolongaría la supervivencia del paciente.

Se ha informado que los inhibidores de la calmodulina inhiben múltiples funciones de los macrófagos (Horwitz, S.B., y otros. J. Cell Biol. 91:798 (1981); Takenawa, T., y otros. Biochem J. 15:208 (1982); Westra, J., y otros. BMC Musculoskelet. Disord. 30:11 (2010)), leucocitos (Naccache, P.H., y otros. Biochem. Biophys. Res. Commun. 97(1):62 (1980); Takeshige, K. y otros. Biochem. Biophys. Res. Commun. 99(2):484 (1981); Jones, H.P., y otros. Biochem Biophys. Acta. 714(1):152 (1982); Jones, H.P., y otros. Methods Enzymol. 015:389 (1984); Verploegen, S. y otros Eur. J. Biochem. 269 (18) 4625 (2002)) y linfocitos (Salisbury, J.L., y otros. Nature 12:294 (1981); Boubali, S., y otros Mol. Immunol. 52(2):51 (2012)). Los pacientes con WBC altos tienden a tener macrófagos M1 ya que son de tipo proinflamatorio y los pacientes con WBC normales o bajos con tumor tienden a tener macrófagos M2 (Hao, N., y otros. Clin. Dev. Immunol. (2012)). Además, se conoce que los pacientes con niveles altos de WBC son más propensos a tener trombosis venosa profunda (DVT) (Pabinger, I., y otros. Blood 122:12 (2013); Blix, K., y otros. PLOS One 4:8 (2013); Wang, T.F. y otros. Thromb. Res. 133(1):25 (2014)), que es una causa de muerte para un número significativo de pacientes con cáncer. Esos pacientes tienden a tener más NET, y las NET promueven la metástasis tumoral (Cools-Lartigue, J., y otros. J. Clin. Invest. (2013)), que es una razón para el pronóstico corto de muchos pacientes con cáncer, que incluye aquellos con cáncer de pulmón.

En este ejemplo no se detectó un beneficio a la supervivencia significativo estadísticamente por la adición de CBP501 al

régimen estándar, pemetrexed más cisplatino, cuando se analizó en toda la población que se trató. Sin embargo, el análisis de los subgrupos identificó inesperadamente que la adición de CBP501 proporcionó un beneficio a un grupo de personas que mostraban conteos normales o bajos de glóbulos blancos (WBC) en el cribado para el ensayo clínico. El valor normal del WBC varía según los sitios y los países. Los límites superiores normales de WBC podrían ser de 8.000/μl a 11.000/μl.

Fue sorprendente que los pacientes con un rango normal de WBC se beneficiaran del CBP501, y aquellos con WBC alto en el cribado obtuvieran peores resultados que los pacientes tratados con cisplatino y pemetrexed, aunque ambas diferencias no fueron significativa estadísticamente en comparación con el grupo control, la población que se trató con cisplatino y pemetrexed.

Si bien no es evidente la razón precisa de esta acción potencialmente bidireccional del CBP501, la acción inhibitoria de la calmodulina del CBP501 indica que la inhibición de la calmodulina en una variedad de células microambientales, como los macrófagos, los leucocitos y los linfocitos, inhibe o modula su actividad lo que provocó el resultado bidireccional porque, por ejemplo, si se inhiben los macrófagos de tipo M1, se afectaría negativamente la supervivencia del paciente tras inhibir la actividad antitumoral de los macrófagos y/o inhibir la eliminación de las NET, ya que las NET promueven la trombogénesis y la metástasis, y si se inhiben los macrófagos M2 pro-tumor se prolongaría la supervivencia del paciente. Adicionalmente, se conoce que el cisplatino distorsiona los macrófagos del tipo M1 al M2 (Dijkgraaf, E.M., y otros. *Cancer Res.* 15:73(8):2480 (2013)), y se conoce que la quimioterapia en sí misma promueve la metástasis tumoral (Haas, M.J. *SciBX* 1-3 (2011)), por lo tanto, la presencia del CBP501 mientras la quimioterapia está activada podría tener un impacto significativo en la metástasis tumoral. Se conoce que los inhibidores de la calmodulina son capaces de inhibir múltiples funciones de los macrófagos (Horwitz, S.B., y otros. *J. Cell Biol.* 91:798 (1981); Takenawa, T., y otros. *Biochem J.* 15:208 (1982); Westra, J., y otros. *BMC Musculoskelet. Disord.* 30:11 (2010)), leucocitos (Naccache, P.H., y otros. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 97(1):62 (1980); Takeshige, K. y otros. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 99(2):484 (1981); Jones, H.P., y otros. *Biochem Biophys. Acta.* 714(1):152 (1982); Jones, H.P., y otros. *Methods Enzymol.* 015:389 (1984); Verploegen, S. y otros. *Eur. J. Biochem.* 269(18) 4625 (2002)) y linfocitos (Salisbury, J.L., y otros. *Nature* 12:294 (1981); Boubali, S., y otros. *Mol. Immunol.* 52(2):51 (2012)). Los pacientes con WBC altos tienden a tener más macrófagos M1 ya que son proinflamatorios y los pacientes con WBC normales o bajos con tumor tienden a tener macrófagos M2 (Hao, N., y otros. *Clin. Dev. Immunol.* (2012)). Además, los pacientes con niveles altos de WBC tienden a tener más NET. Si el CBP501 evitara la fagocitosis de las NET, los pacientes tendrían más riesgo de tener DVT y metástasis lo que reduciría el tiempo de supervivencia.

Alternativamente, como la calmodulina está implicada en las funciones normales de los glóbulos blancos (Horwitz, S.B., y otros. *J. Cell Biol.* 91:798 (1981); Takenawa, T., y otros. *Biochem J.* 15:208 (1982); Westra, J., y otros. *BMC Musculoskelet. Disord.* 30:11 (2010); Naccache, P.H., y otros. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 97(1):62 (1980); Takeshige, K. y otros. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 99(2):484 (1981); Jones, H.P., y otros. *Biochem Biophys. Acta.* 714(1):152 (1982); Jones, H.P., y otros. *Methods Enzymol.* 015:389 (1984); Verploegen, S. y otros. *Eur. J. Biochem.* 269(18) 4625 (2002); Salisbury, J.L., y otros. *Nature* 12:294 (1981); Boubali, S. y otros. *Mol. Immunol.* 52(2):51 (2012); Hao, N. y otros. *Clin. Dev. Immunol.* (2012)). El CBP501 puede interferir y desencadenar su actividad beneficiosa en la supervivencia general por el daño potencial a la función de los WBC cuando estos se necesitan en exceso, por ejemplo la situación en la que los pacientes sufren una infección activa que aumenta el conteo de glóbulos blancos.

La inhibición de la calmodulina también puede afectar la inmunidad contra el cáncer tras actuar sobre los linfocitos, ya que se sugiere que la calmodulina puede inducir la anergia de las células T (Boubali, S., y otros. *Mol. Immunol.* 52(2):51 (2012)).

Se ha indicado que el conteo de WBC previo al tratamiento o basal es un factor pronóstico para los pacientes con NSCLC que se tratan con terapia a base de platino (Teramukai, S., y otros. *Eur. J. Cancer* (45(11):1950 (2009); Kim, J.W., y otros. *Cancer Res. Trest.* 45:4):325 (2013)) El CBP501 puede aumentar este efecto tras modular la actividad del cisplatino. Dado que cada paciente obtendrá el análisis de laboratorio de los conteos de WBC como un procedimiento estándar aprobado universalmente antes de los tratamientos, los pacientes pueden seleccionarse en base a los conteos de WBC.

La inhibición de la calmodulina por el CBP501 también puede inhibir directamente la migración tumoral y la metástasis, independientemente de la concentración de platino, ya que se ha demostrado que la calmodulina desempeña un papel importante en la migración (Wang, H., y otros. *Nat. Commun.* 4:1354 (2013)).

Listado de secuencias

<110> CanBas Co., Ltd.
KAWABE, TAKUMI
MINE, NAOKI
SAITO, NAOYA
SAKAKIBARA, KEIICHI
SATO, TAKUJI

<120> PÉPTIDOS Y PEPTIDOMIMÉTICOS EN USOS COMBINADOS Y TRATAMIENTOS PARA SUBPOBLACIONES

DE PACIENTES CON CÁNCER
 <130> Y3165 EP

5 <140> EP 14 81 8523.4
 <141> 2014-06-24

 <150> 61/838,777
 <151> 2013-06-24

10 <160> 139

 <170> PatentIn versión 3.5

15 <210> 1

 <400> 1
 000

20 <210> 2

 <400> 2
 000

25 <210> 3

 <400> 3
 000

30 <210> 4

 <400> 4
 000

35 <210> 5

 <400> 5
 000

40 <210> 6

 <400> 6
 000

45 <210> 7

 <400> 7
 000

50 <210> 8

 <400> 8
 000

55 <210> 9

 <400> 9
 000

60 <210> 10

 <400> 10
 000

65 <210> 11

 <400> 11

ES 2 765 300 T3

	000
	<210> 12
5	<400> 12 000
	<210> 13
10	<400> 13 000
	<210> 14
15	<400> 14 000
	<210> 15
20	<400> 15 000
	<210> 16
25	<400> 16 000
	<210> 17
30	<400> 17 000
	<210> 18
35	<400> 18 000
	<210> 19
40	<400> 19 000
	<210> 20
45	<400> 20 000
	<210> 21
50	<400> 21 000
	<210> 22
55	<400> 22 000
	<210> 23
60	<400> 23 000
	<210> 24
65	<400> 24 000

ES 2 765 300 T3

	<210> 25
5	<400> 25 000
	<210> 26
10	<400> 26 000
	<210> 27
15	<400> 27 000
	<210> 28
20	<400> 28 000
	<210> 29
25	<400> 29 000
	<210> 30
30	<400> 30 000
	<210> 31
35	<400> 31 000
	<210> 32
40	<400> 32 000
	<210> 33
45	<400> 33 000
	<210> 34
50	<400> 34 000
	<210> 35
55	<400> 35 000
	<210> 36
60	<400> 36 000
	<210> 37
65	<400> 37 000

5 <210> 38
 <400> 38
 000
 <210> 39
 <400> 39
 000
 10 <210> 40
 <400> 40
 000
 15 <210> 41
 <400> 41
 000
 20 <210> 42
 <400> 42
 000
 25 <210> 43
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
 <220>
 35 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)
 <220>
 40 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F) o (Phe-4CF3)
 <220>
 45 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido
 <220>
 50 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es d- o 1-Trp
 <220>
 55 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido
 <220>
 60 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Bpa o (Ser-Tyr)
 <400> 43
 65 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10
 <210> 44

<211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F) o (Phe-4CF3)
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es d- o 1-Trp
 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido
 <220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Bpa o (Ser-Tyr)
 <220>
 <221> MOD_RES
 40 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es d- o 1-Arg
 <400> 44
 45 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10
 <210> 45
 <211> 12
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Bpa o (Ser-Tyr)
 60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido
 65 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (3)..(3)
 <223> Xaa es d- o 1-Trp

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F) o (Phe-4CF3)

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es d- o 1-Arg

25 <400> 45
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Xaa
 1 5 10

30 <210> 46
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Bpa o (Ser-Tyr)

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es d- o 1-Trp

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F) o (Phe-4CF3)

65 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es d- o 1-Arg
 5
 <400> 46

 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10
 10
 <210> 47
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

 <220>
 20
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es d- o 1-Arg

 <220>
 25
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)

 <220>
 30
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)

 <220>
 35
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa es (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F) o (Phe-4CF3)

 <220>
 40
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido

 <220>
 45
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es d- o 1-Trp

 <220>
 50
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido

 <220>
 55
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es Bpa o (Ser-Tyr)

 <400> 47
 60
 Arg Arg Arg Arg Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 <210> 48
 <211> 12
 65
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es d- o 1-Arg

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Bpa o (Ser-Tyr)

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es d- o 1-Trp

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa es (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F) o (Phe-4CF3)

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)

45 <400> 48

	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
	1				5					10		

50 <210> 49
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es d- o 1-Arg

65 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)

	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (7)..(7)	
5	<223> Xaa es Cha, o Nal(2)	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (8)..(8)	
10	<223> Xaa es (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F) o (Phe-4CF3)	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (9)..(9)	
15	<223> Xaa es cualquier aminoácido	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (10)..(10)	
20	<223> Xaa es d- o 1-Trp	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (11)..(11)	
25	<223> Xaa es cualquier aminoácido	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (12)..(12)	
30	<223> Xaa es Bpa o (Ser-Tyr)	
	<400> 49	
35		Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
		1 5 10
	<210> 50	
	<211> 12	
	<212> PRT	
40	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (1)..(1)	
45	<223> Xaa es d- o 1-Arg	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (7)..(7)	
50	<223> Xaa es Bpa o (Ser-Tyr)	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (8)..(8)	
55	<223> Xaa es cualquier aminoácido	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (9)..(9)	
60	<223> Xaa es d- o 1-Trp	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
65	<222> (9)..(9)	
	<223> Xaa es cualquier aminoácido	

<222> (10)..(10)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa es (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F) o (Phe-4CF3)

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)

25 <400> 50
 Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

30 <210> 51
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es d- o 1-Arg

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Bpa o (Ser-Tyr)

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F) o (Phe-4CF3)

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)

<400> 51
 Xaa Arg Xaa Arg Arg Arg Xaa Xaa
 1 5

65

<210> 52
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
 <220>
 10 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)
 <220>
 15 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)
 <220>
 20 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es Bpa o (Ser-Tyr)
 <220>
 25 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es d- o 1-Trp
 <220>
 30 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa es (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F) o (Phe-4CF3)
 <220>
 35 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)
 <220>
 40 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)
 <400> 52
 45
 Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Xaa
 1 5
 <210> 53
 50 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 60 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 65 <223> Xaa es (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F) o (Phe-4CF3)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Bpa o (Ser-Tyr)
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa es d- o 1-Arg
 10
 <400> 53

 Xaa Xaa Arg Arg Arg Xaa Arg Xaa
 1 5
 15
 <210> 54
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Cha, o Nal(2)
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es (Phe-2,3,4,5,6-F), (Phe-3,4,5F) o (Phe-4CF3)
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Bpa o (Ser-Tyr)
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es d- o 1-Arg
 50
 <400> 54

 Xaa Xaa Arg Trp Arg Xaa Arg Arg Xaa
 1 5
 55
 <210> 55
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
 65
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Cha o Nal(2)

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es Phe-2,3,4,5,6-F

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Bpa o (Ser-Tyr)

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Gln o Arg

20 <400> 55
 Xaa Xaa Ser Trp Ser Xaa Arg Arg Arg Xaa Arg Arg
 1 5 10

25 <210> 56
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Gln o Arg

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Bpa o (Ser-Tyr)

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa es Phe-2,3,4,5,6-F

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es Cha o Nal(2)

<400> 56
 Arg Arg Xaa Arg Arg Arg Xaa Ser Trp Ser Xaa Xaa
 1 5 10

55 <210> 57
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

65 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)

<223> Xaa es Gln o Arg
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es Bpa o (Ser-Tyr)
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa es Phe-2,3,4,5,6-F
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es Cha o Nal(2)
 <400> 57
 20 Arg Arg Xaa Xaa Arg Trp Arg Xaa Xaa
 1 5
 <210> 58
 <211> 9
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Cha o Nal(2)
 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es Phe-2,3,4,5,6-F
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Bpa o (Ser-Tyr)
 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Gln o Arg
 50 <400> 58
 Xaa Xaa Arg Trp Arg Xaa Xaa Arg Arg
 1 5
 55 <210> 59
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 65 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 5 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

 <400> 59

	Xaa	Ser	Trp	Ser	Phe	Xaa	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg
10	1				5					10		

 <210> 60
 <211> 12
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

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

 20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

 25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

 30 <400> 60

	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg	Xaa	Ser	Trp	Ser	Phe	Xaa
	1				5						10	

 <210> 61
 35 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 45 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 50 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

 <400> 61

	Xaa	Phe	Ser	Trp	Ser	Xaa	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg
55	1				5					10		

 <210> 62
 <211> 12
 <212> PRT
 60 <213> Secuencia artificial

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

 <220>
 65 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)

<223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 5 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<400> 62

10 Arg Arg Arg Gln Arg Arg Xaa Phe Ser Trp Ser Xaa
 1 5 10

<210> 63
 <211> 12
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
 20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 25 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 30 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<400> 63

 Xaa Phe Ser Trp Ser Xaa Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 1 5 10

35 <210> 64
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 45 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 50 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<400> 64

55 Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa Phe Ser Trp Ser Xaa
 1 5 10

<210> 65
 <211> 12
 60 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
 65

<220>

<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

10 <400> 65
 Arg Arg Arg Arg Arg Arg Xaa Phe Ser Trp Ser Xaa
 1 5 10

15 <210> 66
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<400> 66
 Xaa Phe Ser Trp Ser Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10

35 <210> 67
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

55 <400> 67
 Arg Arg Arg Arg Arg Arg Xaa Ser Trp Ser Phe Xaa
 1 5 10

60 <210> 68
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>

	<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS																										
	<222> (1)..(1)																										
	<223> Xaa es Benzoil-fenilalanina																										
5	<220>																										
	<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS																										
	<222> (6)..(6)																										
	<223> Xaa es Ciclohexil-alanina																										
10	<400> 68																										
	<table border="0"> <tr> <td></td><td>Xaa</td><td>Ser</td><td>Trp</td><td>Ser</td><td>Phe</td><td>Xaa</td><td>Arg</td><td>Arg</td><td>Arg</td><td>Arg</td><td>Arg</td><td>Arg</td> </tr> <tr> <td></td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td>5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>10</td><td></td><td></td> </tr> </table>		Xaa	Ser	Trp	Ser	Phe	Xaa	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg		1				5					10		
	Xaa	Ser	Trp	Ser	Phe	Xaa	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg															
	1				5					10																	
	<210> 69																										
15	<211> 8																										
	<212> PRT																										
	<213> Secuencia artificial																										
	<220>																										
20	<223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético																										
	<220>																										
	<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS																										
	<222> (3)..(3)																										
25	<223> Xaa es Benzoil-fenilalanina																										
	<220>																										
	<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS																										
	<222> (8)..(8)																										
30	<223> Xaa es Ciclohexil-alanina																										
	<400> 69																										
	<table border="0"> <tr> <td></td><td>Arg</td><td>Arg</td><td>Xaa</td><td>Arg</td><td>Arg</td><td>Arg</td><td>Phe</td><td>Xaa</td> </tr> <tr> <td></td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td>5</td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>		Arg	Arg	Xaa	Arg	Arg	Arg	Phe	Xaa		1				5											
	Arg	Arg	Xaa	Arg	Arg	Arg	Phe	Xaa																			
	1				5																						
35	<210> 70																										
	<211> 8																										
	<212> PRT																										
	<213> Secuencia artificial																										
40	<220>																										
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético																										
	<220>																										
45	<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS																										
	<222> (1)..(1)																										
	<223> Xaa es Ciclohexil-alanina																										
	<220>																										
50	<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS																										
	<222> (6)..(6)																										
	<223> Xaa es Benzoil-fenilalanina																										
	<400> 70																										
55	<table border="0"> <tr> <td></td><td>Xaa</td><td>Phe</td><td>Arg</td><td>Arg</td><td>Arg</td><td>Xaa</td><td>Arg</td><td>Arg</td> </tr> <tr> <td></td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td>5</td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>		Xaa	Phe	Arg	Arg	Arg	Xaa	Arg	Arg		1				5											
	Xaa	Phe	Arg	Arg	Arg	Xaa	Arg	Arg																			
	1				5																						
	<210> 71																										
	<211> 9																										
60	<212> PRT																										
	<213> Secuencia artificial																										
	<220>																										
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético																										
65	<220>																										

<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

10 <400> 71

	Arg	Arg	Arg	Xaa	Arg	Trp	Arg	Phe	Xaa
	1				5				

<210> 72
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

30 <400> 72

	Xaa	Phe	Arg	Trp	Arg	Xaa	Arg	Arg	Arg
	1				5				

35 <210> 73
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 73

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

	Arg	Arg	Arg	Arg	Xaa	Arg	Trp	Arg	Phe	Xaa
	1				5					10

<210> 74
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

65 <220>

<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

10 <400> 74

	Xaa	Phe	Arg	Trp	Arg	Xaa	Arg	Arg	Arg	Arg
	1				5					10

<210> 75
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

30 <400> 75

	Arg	Arg	Arg	Xaa	Arg	Arg	Arg	Phe	Xaa
			1				5		

<210> 76
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

50 <400> 76

	Xaa	Phe	Arg	Arg	Arg	Xaa	Arg	Arg	Arg
	1				5				

<210> 77
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

65 <220>

<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

10 <400> 77
 Xaa Ser Trp Ser Phe Xaa Arg Arg Arg Gln Arg Arg
 1 5 10

15 <210> 78
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

30 <400> 78
 Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Xaa Phe Arg Ser Pro Ser Tyr
 1 5 10 15

 Tyr

35 <210> 79
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

55 <400> 79
 Xaa Ser Trp Ser Phe Xaa Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg
 1 5 10 15

60 <210> 80
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<220>
 5 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 80
 10 Xaa Ser Trp Ser Phe Xaa Arg Arg Arg Gln Arg Arg
 1 5 10

<210> 81
 <211> 6
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
 20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina
 25

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina
 30

<400> 81
 Xaa Ser Trp Ser Phe Xaa
 1 5

35 <210> 82
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 45 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 50 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 82
 55 Xaa Ser Trp Ser Phe Xaa Arg Gln Arg Arg
 1 5 10

<210> 83
 <211> 11
 <212> PRT
 60 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
 65

<220>

<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

10 <400> 83

Xaa	Ser	Trp	Ser	Phe	Xaa	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg
1				5					10	

<210> 84
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 84

Xaa	Ser	Trp	Ser	Phe	Xaa	Arg	Arg	Arg	Gln
1				5					10

<210> 85
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 85

Xaa	Ser	Trp	Ser	Phe	Xaa	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg
1				5					10	

<210> 86
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 86

Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg
1				5	

5 <210> 87
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)
 15 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

 <400> 87

 Tyr Ser Pro Trp Ser Phe Xaa Arg Arg Arg Gln Arg Arg
 1 5 10
 20 <210> 88
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

 <220>
 30 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

 <400> 88
 35 Tyr Ser Pro Trp Ser Phe Xaa Arg Arg Arg Gln Arg Arg
 1 5 10

 <210> 89
 <211> 12
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
 45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina
 50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina
 55 <400> 89

 Xaa Ser Trp Ser Phe Xaa Arg Arg Arg Gln Arg Arg
 1 5 10
 60 <210> 90
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 5 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 10 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 90
 Xaa Ser Trp Ser Phe Xaa Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10

15 <210> 91
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

35 <400> 91
 Xaa Ser Trp Ser Phe Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10

40 <210> 92
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 92
 Xaa Ser Trp Ser Phe Xaa Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 1 5 10

60 <210> 93
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)
 5 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (12)..(12)
 10 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<400> 93
 Arg Arg Arg Gln Arg Arg Xaa Phe Ser Trp Ser Xaa
 15 1 5 10

<210> 94
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

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

<220>
 25 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<220>
 30 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 94
 35 Arg Arg Arg Gln Arg Arg Xaa Ser Trp Ser Phe Xaa
 1 5 10

<210> 95
 <211> 12
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
 45

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina
 50

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina
 55

<400> 95
 Arg Arg Arg Arg Arg Arg Xaa Phe Ser Trp Ser Xaa
 60 1 5 10

<210> 96
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (3)..(3)
 5 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (8)..(8)
 10 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 96
 Arg Arg Xaa Arg Arg Arg Phe Xaa
 1 5
 15

<210> 97
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

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

<220>
 25 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<220>
 30 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 97
 35 Arg Arg Arg Xaa Arg Trp Arg Phe Xaa
 1 5

<210> 98
 <211> 10
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
 45

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina
 50

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina
 55

<400> 98
 Arg Arg Arg Arg Xaa Arg Trp Arg Phe Xaa
 1 5 10
 60

<210> 99
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (4)..(4)
 5 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (9)..(9)
 10 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 99
 Arg Arg Arg Xaa Arg Arg Arg Phe Xaa
 1 5
 15

<210> 100
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

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

<220>
 25 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<220>
 30 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 100
 35 Arg Arg Arg Gln Arg Arg Xaa Ser Trp Ser Phe Xaa
 1 5 10

<210> 101
 <211> 6
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
 45

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina
 50

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina
 55

<400> 101
 Xaa Ser Trp Ser Phe Xaa
 1 5
 60

<210> 102
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)
 5 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

 <400> 102

 Tyr Ser Pro Trp Ser Phe Xaa
 1 5
 10
 <210> 103
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

 <220>
 20 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

 <220>
 25 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

 <400> 103
 30
 Xaa Cys Trp Ser Phe Xaa Cys
 1 5

 <210> 104
 <211> 8
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
 40
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina
 45
 <400> 104

 Tyr Cys Pro Trp Ser Phe Xaa Cys
 1 5
 50
 <210> 105
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

 <220>
 60 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

 <400> 105
 65 Tyr Gln Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa Phe Arg Ser Pro
 1 5 10 15

 Ser Tyr Tyr

5 <210> 106
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (12)..(12)
 15 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 106
 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa Phe Arg Ser Pro
 1 5 10 15
 Ser Tyr

25 <210> 107
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (4)..(4)
 35 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 107
 Arg Arg Arg Xaa Phe Arg Ser Pro Ser Tyr Tyr
 1 5 10

40 <210> 108
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
 50 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 108
 55 Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa Phe Arg Ser Pro Ser Tyr Tyr
 1 5 10

60 <210> 109
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 65 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>

<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

5 <400> 109

	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg	Xaa	Phe	Ser	Trp	Pro	Ser	Tyr
	1				5					10			

<210> 110
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (12)..(12)
 20 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (14)..(14)
 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 110

	Tyr	Gly	Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg	Xaa	Phe	Xaa	Tyr	Tyr
	1				5					10					15	

30 <210> 111
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (8)..(8)
 40 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 111

	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Arg	Phe	Xaa	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Lys	Lys
	1				5					10					15	

45

50 Arg Gly Tyr

<210> 112
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 112

60

	Tyr	Ser	Pro	Trp	Ser	Phe	Pro	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg
	1				5					10			

<210> 113
 <211> 14
 <212> PRT

65

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

5 <400> 113

	Tyr	Ser	Pro	Trp	Ser	Phe	Pro	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg
	1				5					10				

10 <210> 114
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<220>

20 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
<222> (3)..(3)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>

25 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
<222> (5)..(5)
<223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 114

	Tyr	Tyr	Xaa	Phe	Xaa	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Lys	Lys	Arg	Gly	Tyr
	1				5				10						15	

30 <210> 115
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>

40 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
<222> (2)..(2)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>

45 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
<222> (4)..(4)
<223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 115

	Tyr	Xaa	Phe	Xaa	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Lys	Lys	Arg	Gly	Tyr
	1				5			10						15	

50 <210> 116

55 <400> 116
000

<210> 117
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

65 <220>

<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
<222> (1)..(1)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

5 <220>
<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Ciclohexil-alanina

10 <400> 117
Xaa Phe Xaa Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg Gly Tyr
1 5 10
<210> 118

15 <400> 118
000
<210> 119
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
<220>
<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
<222> (1)..(1)

30 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<220>
<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Ciclohexil-alanina

35 <400> 119
Xaa Phe Xaa Arg Arg Arg Gln Arg Arg
1 5
<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
<220>
<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
<222> (1)..(1)

50 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<220>
<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es Ciclohexil-alanina

60 <400> 120
Xaa Xaa Phe Arg Arg Arg Gln Arg Arg
1 5
<210> 121

65 <400> 121
000

<210> 122
 <211> 8
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

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

 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

 15 <400> 122

 Xaa Phe Arg Arg Arg Gln Arg Arg
 1 5

 <210> 123
 20 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 25 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)
 30 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

 <400> 123

 Tyr Ser Ser Trp Ser Phe Xaa Arg Arg Arg Gln Arg Arg
 1 5 10
 35
 <210> 124
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

 <220>
 45 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

 <220>
 50 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

 <400> 124
 55
 Tyr Xaa Ser Trp Ser Phe Xaa Arg Arg Arg Gln Arg Arg
 1 5 10

 <210> 125
 <211> 10
 60 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético
 65
 <220>

<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina
 <400> 125

15

	Xaa	Xaa	Xaa	Phe	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg
	1				5				10	

<210> 126
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

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

25

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

30

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

35

<400> 126

	Xaa	Xaa	Phe	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg
	1			5					

40

<210> 127
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

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

50

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

55

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

60

<400> 127

	Asp	Xaa	Ser	Trp	Ser	Phe	Xaa	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg
	1				5						10		

<210> 128
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65

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

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

15 <400> 128
 Xaa Asp Ser Trp Ser Phe Xaa Arg Arg Arg Gln Arg Arg
 1 5 10

<210> 129
 20 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 30 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<400> 129
 Xaa Ser Trp Ser Asp Phe Arg Arg Arg Gln Arg Arg
 1 5 10

35 <210> 130
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
 45 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<220>
 50 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<220>
 55 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 130
 60 Xaa Ser Trp Ser Xaa Xaa Arg Arg Arg Gln Arg Arg
 1 5 10

<210> 131
 <211> 10
 65 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

25 <400> 131

	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg
	1				5					10

<210> 132
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

45 <400> 132

	Xaa	Pro	Trp	Pro	Phe	Xaa	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg
	1				5					10		

50 <210> 133
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)

65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (6)..(6)

<223> Xaa es 2-Naftil-alanilo

<400> 133

5 Xaa Pro Trp Pro Phe Xaa Arg Arg Arg Gln Arg Arg
 1 5 10

<210> 134
<211> 12
<212> PRT
10 <213> Secuencia artificial

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

15 <220>
<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
<222> (6)..(6)
<223> Xaa es Ciclohexil-alanina

20 <400> 134

 Phe Pro Trp Pro Phe Xaa Arg Arg Arg Gln Arg Arg
 1 5 10

<210> 135
25 <211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

30 <220>
<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
<222> (1)..(1)
<223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

35 <220>
<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
<222> (6)..(6)
<223> Xaa es Ciclohexil-alanina

40 <400> 135

 Xaa Cys Trp Arg Phe Xaa Cys
 1 5

45 <210> 136
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
55 <222> (7)..(7)
<223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 136

60 Tyr Cys Pro Trp Arg Phe Xaa Cys
 1 5

<210> 137
<211> 6
<212> PRT
65 <213> Secuencia artificial

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

<400> 137

5 Arg Arg Arg Gln Arg Arg
 1 5

<210> 138
 <211> 7
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

20 <400> 138

 Tyr Ser Pro Trp Ser Phe Xaa
 1 5

25 <210> 139
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Secuencia del péptido sintético

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS

35 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Benzoil-fenilalanina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS

40 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Ciclohexil-alanina

<400> 139

45 Xaa Ser Trp Ser Phe Xaa
 1 5

50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto peptídico que tiene actividad antiproliferativa celular que comprende (d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha) (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:1), en donde el compuesto peptídico comprende además un péptido de penetración celular unido o conjugado al mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto peptídico, para uso en la profilaxis o tratamiento de un trastorno proliferativo celular en un mamífero, en donde el mamífero tiene un conteo de glóbulos blancos de menos de 11.000 glóbulos blancos por microlitro de sangre (wbc/ μ l).
2. El compuesto peptídico para uso de la reivindicación 1, en donde el mamífero tiene un conteo de glóbulos blancos de menos de 10.000 glóbulos blancos por microlitro de sangre (wbc/ μ l).
3. El compuesto peptídico para uso de la reivindicación 1, en donde el mamífero tiene un conteo de glóbulos blancos entre 4.000 y 11.000 glóbulos blancos por microlitro de sangre (wbc/ μ l).
4. El compuesto peptídico para uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto peptídico tiene una longitud de 6 a 10, 10 a 15, 15 a 20, 20 a 25, 25 a 30, 30 a 40, 40 a 50, 50 a 75, 75 a 100, 100 a 150, 150 a 200, o 200 a 300 residuos de aminoácidos.
5. El compuesto peptídico para uso de la reivindicación 1, en donde el péptido de penetración celular se une al compuesto peptídico mediante un enlace covalente, o un péptido o un enlazador no peptídico.
6. El compuesto peptídico para uso de la reivindicación 5, en donde el péptido de penetración celular comprende (i) un patrón alternante de aminoácidos polares/cargados y aminoácidos hidrofóbicos, no polares;
(ii) una estructura de hélice alfa policatiónica o anfipática;
(iii) aminoácidos de isómero L o D;
(iv) una mezcla de aminoácidos de isómeros L y D; o
(v) una secuencia de poli-Arginina (Arg).
7. El compuesto peptídico para uso de la reivindicación 5, en donde el péptido de penetración celular comprende o consiste en (d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg).
8. El compuesto peptídico para uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto peptídico comprende: (d-Bpa)(d-Ser)(d-Trp)(d-Ser)(d-Phe-2,3,4,5,6-F)(d-Cha)(d-Arg)(d-Arg)(d-Arg)(d-Gln)(d-Arg)(d-Arg)(SEC. CON NÚM. DE IDENT.:80).
9. El compuesto peptídico para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de este se selecciona de acetato, sulfonato, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexeno-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, benzoatos de metilo, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metano-sulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno 2-sulfonato y mandelato.
10. El compuesto peptídico para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además el uso de un agente que daña los ácidos nucleicos se selecciona de un agente quimioterapéutico o un radioisótopo.
11. El compuesto peptídico para uso de la reivindicación 10, en donde el agente quimioterapéutico se selecciona de cisplatino (cisplatino, cis-diaminodicloroplatino(II), CDDP), carboplatino, nedaplatino, mitaplatino, satraplatino, picoplatino, triplatino, miriplatino, oxaliplatino, pemetrexed, gemcitabina, 5-fluorouracilo (5-FU), rebecamicina, adriamicina (ADR), bleomicina (Bleo), pepleomicina, camptotecina (CPT), ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A, prednisolona, melfalan, clorambucilo, mecloretamina, busulfán, metotrexato, 6-mercaptopurina, tioguanina, citosina arabinósido, AZT, 5-azacitidina (5-AZC), un compuesto que se relaciona con 5-azacitidina, actinomicina D, mitramicina, mitomicina C, carmustina, lomustina, semustina, estrepto-zotocina, hidroxiurea, mitotano, procarbazona, dacarbazina, un taxano, vinblastina, vincristina, doxorubicina, dibromomanitol, radiación o un radioisótopo.
12. El compuesto peptídico para uso de la reivindicación 11, en donde se selecciona la radiación de radiación UV, radiación IR, rayos X, radiación alfa, radiación beta y radiación gamma, o se selecciona el radioisótopo de I131, I125, Sr89, Sm153, Y90 y Lu177.
13. El compuesto peptídico para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el trastorno proliferativo celular comprende un tumor o cáncer.
14. El compuesto peptídico para uso de la reivindicación 13, en donde el tumor o cáncer se selecciona de un

carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, adenoma, adenocarcinoma, melanoma, glioma, glioblastoma, meningioma, neuroblastoma, retinoblastoma, astrocitoma, oligodendrocitoma, mesotelioma, neoplasia linfática, reticuloendotelial y neoplasia hematopoyética.

- 5 15. El compuesto peptídico para uso de la reivindicación 13, en donde el tumor o cáncer comprende un tumor pulmonar o cáncer de pulmón.
16. El compuesto peptídico para uso de la reivindicación 15, en donde el tumor o cáncer de pulmón comprende un
10 cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas.
17. El compuesto peptídico para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el mamífero es un humano.
18. El compuesto peptídico para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el compuesto peptídico
15 comprende una formulación farmacéutica.

Figura 1

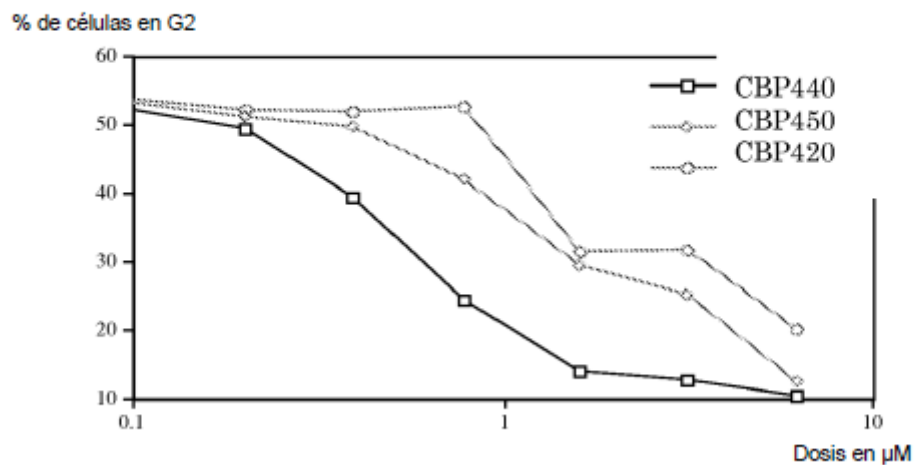


Figura 2

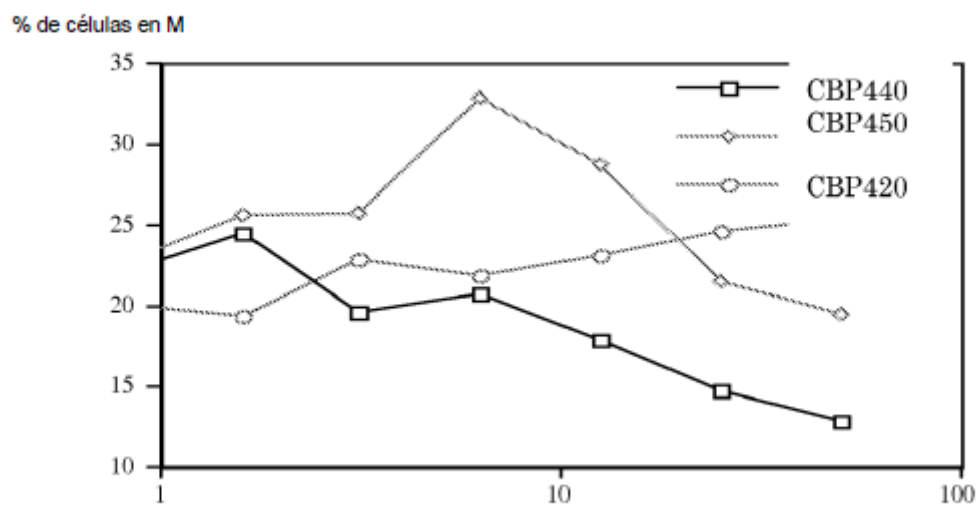


Figura 3

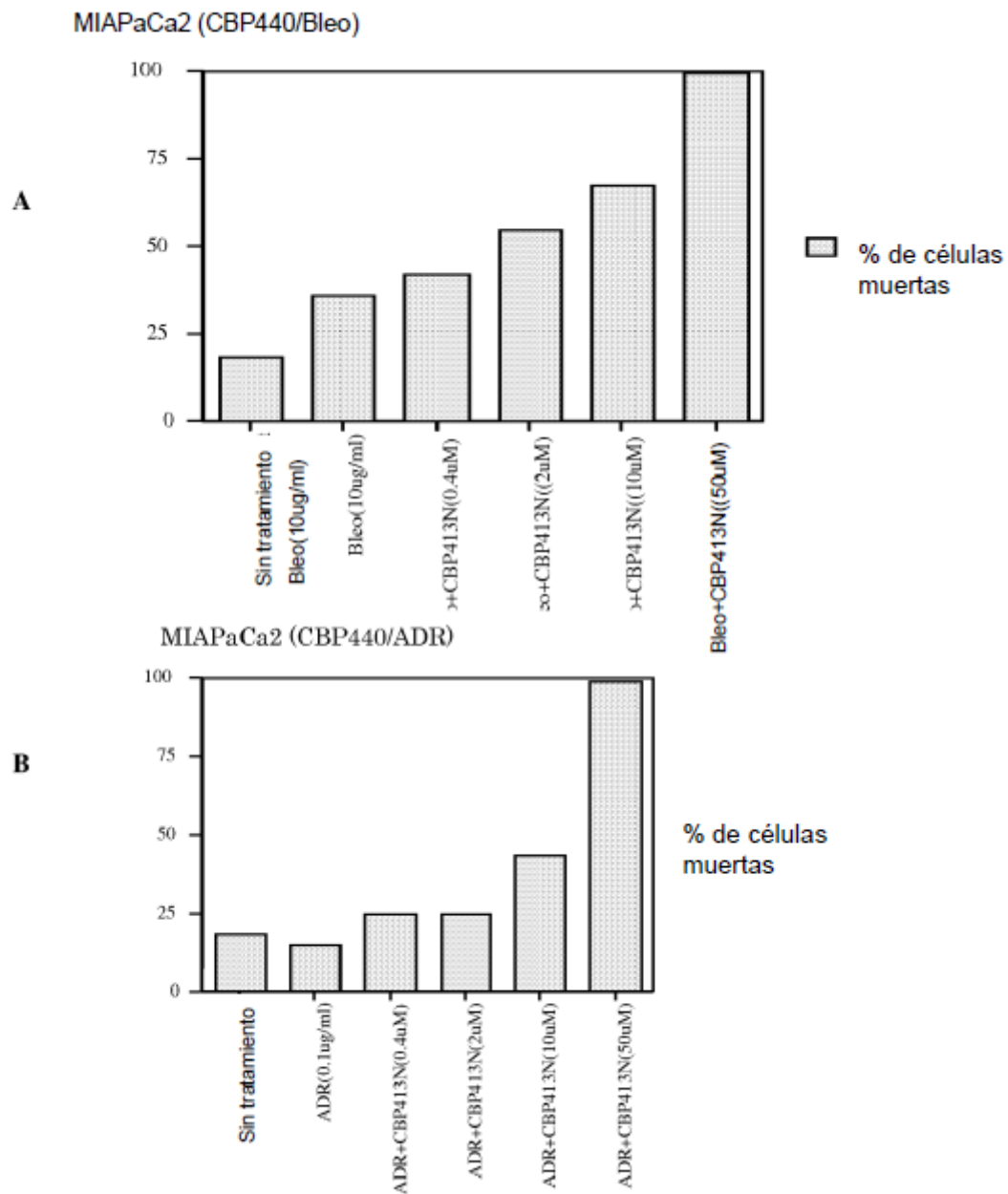


Figura 4A

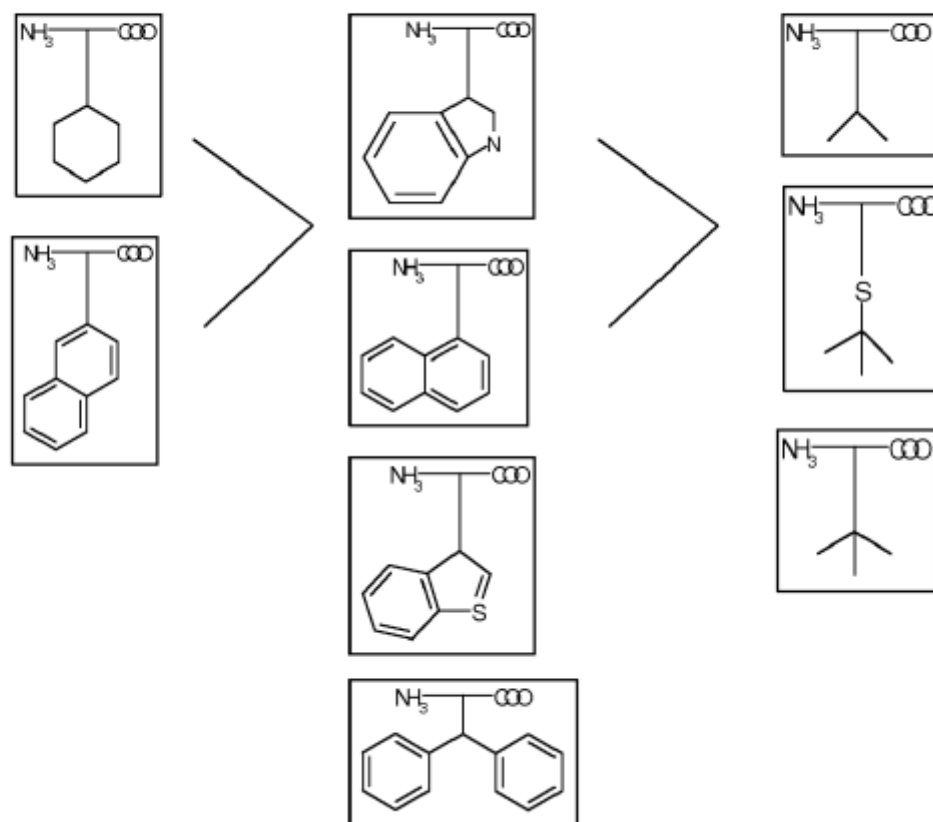


Figura 4B

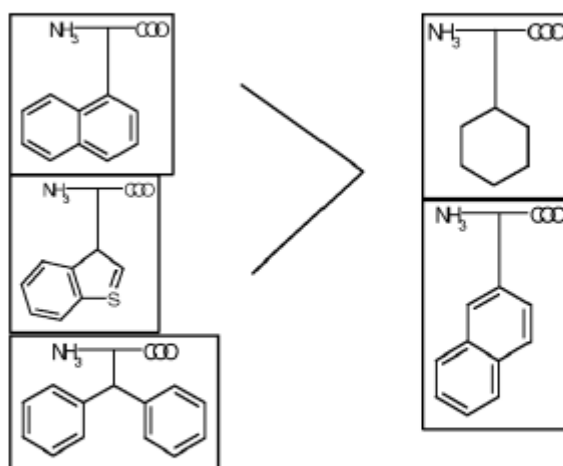


Figura 4C

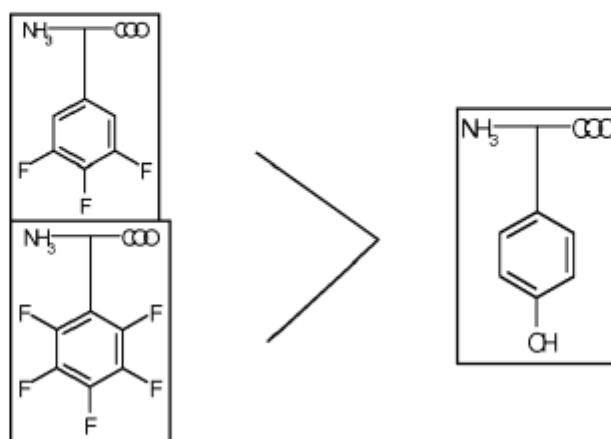


Figura 5

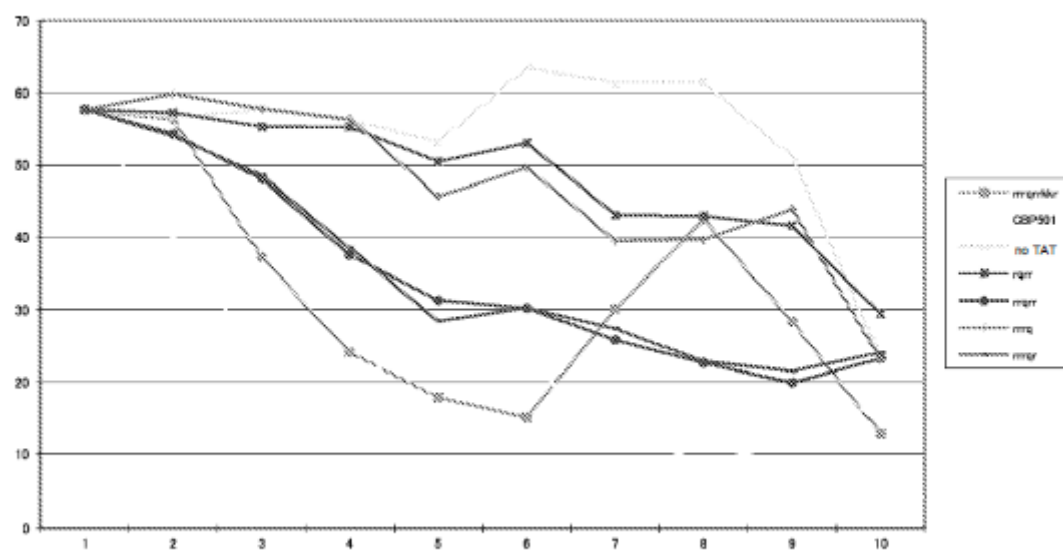


Figura 6

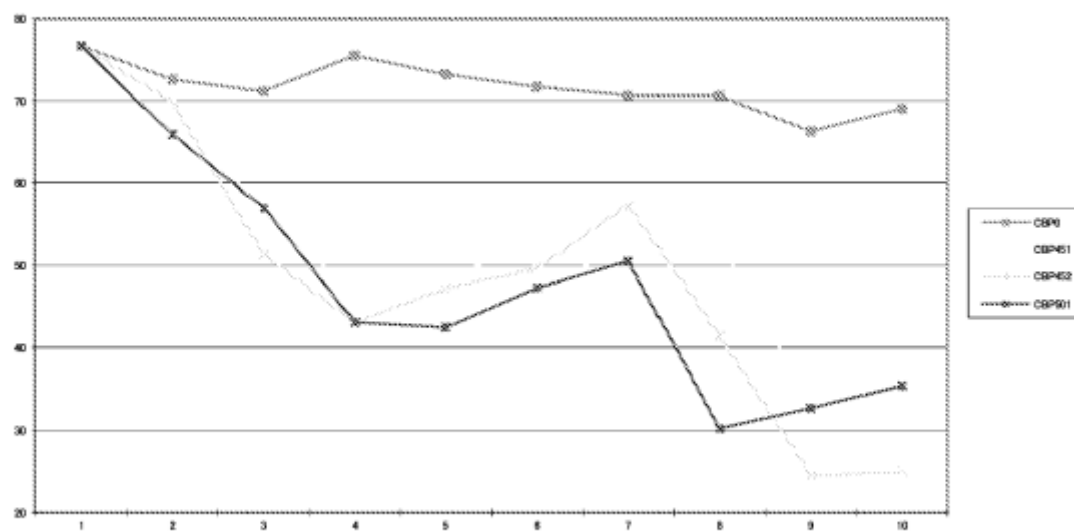


Figura 7

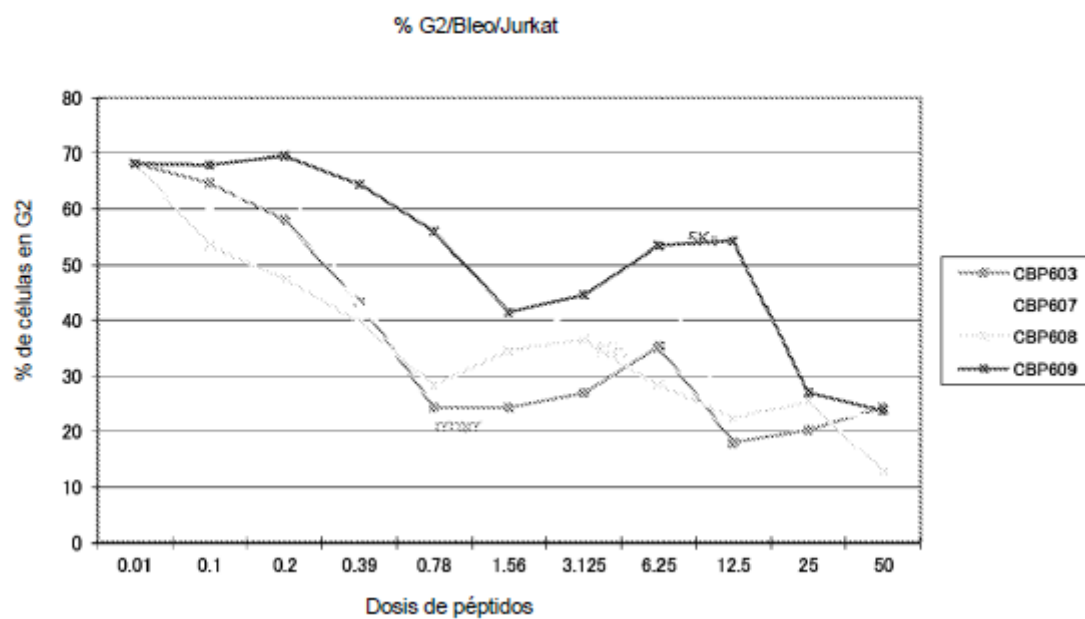


Figura 8

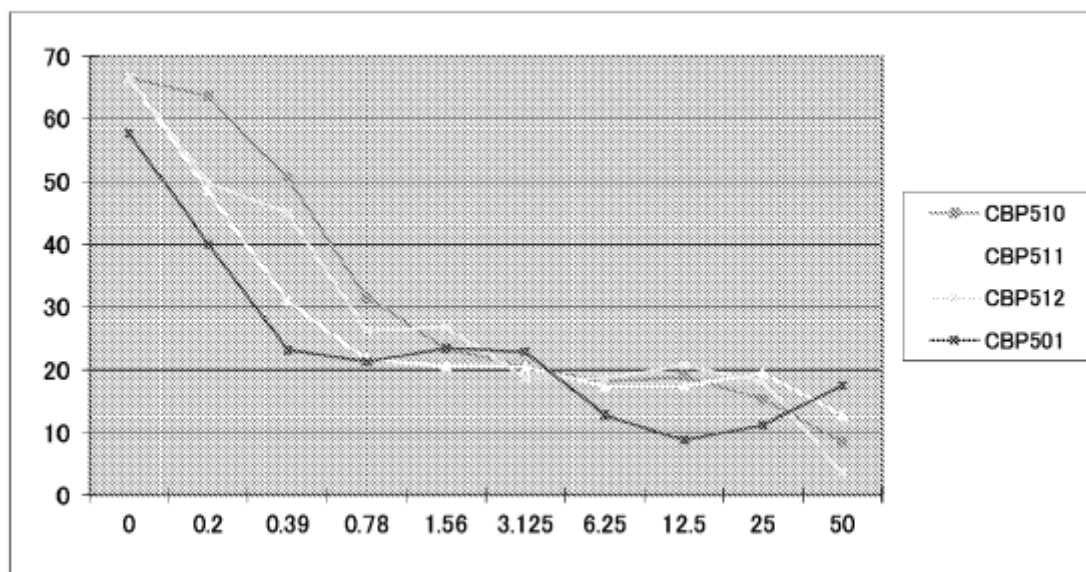


Figura 9

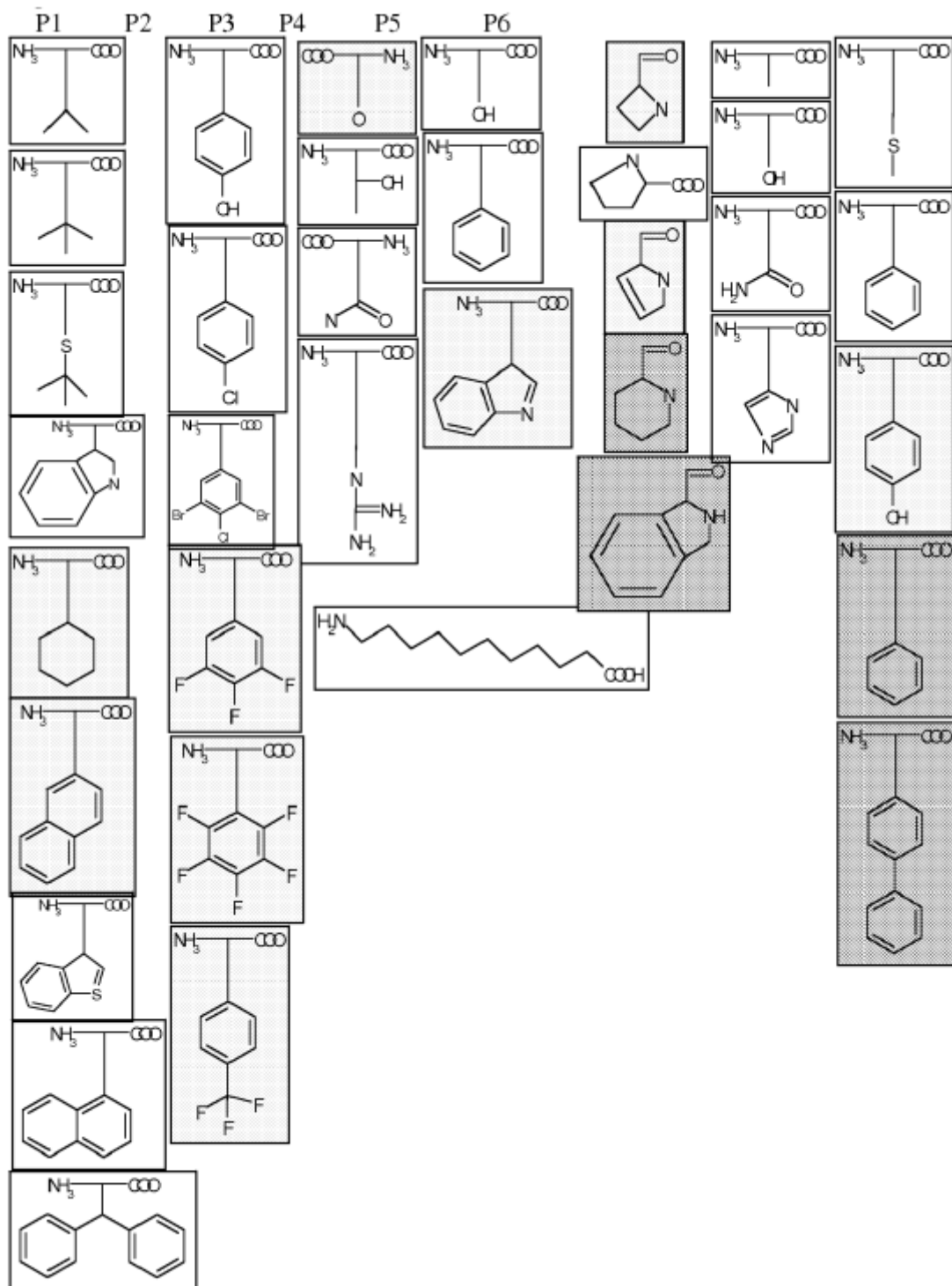


Figura 10

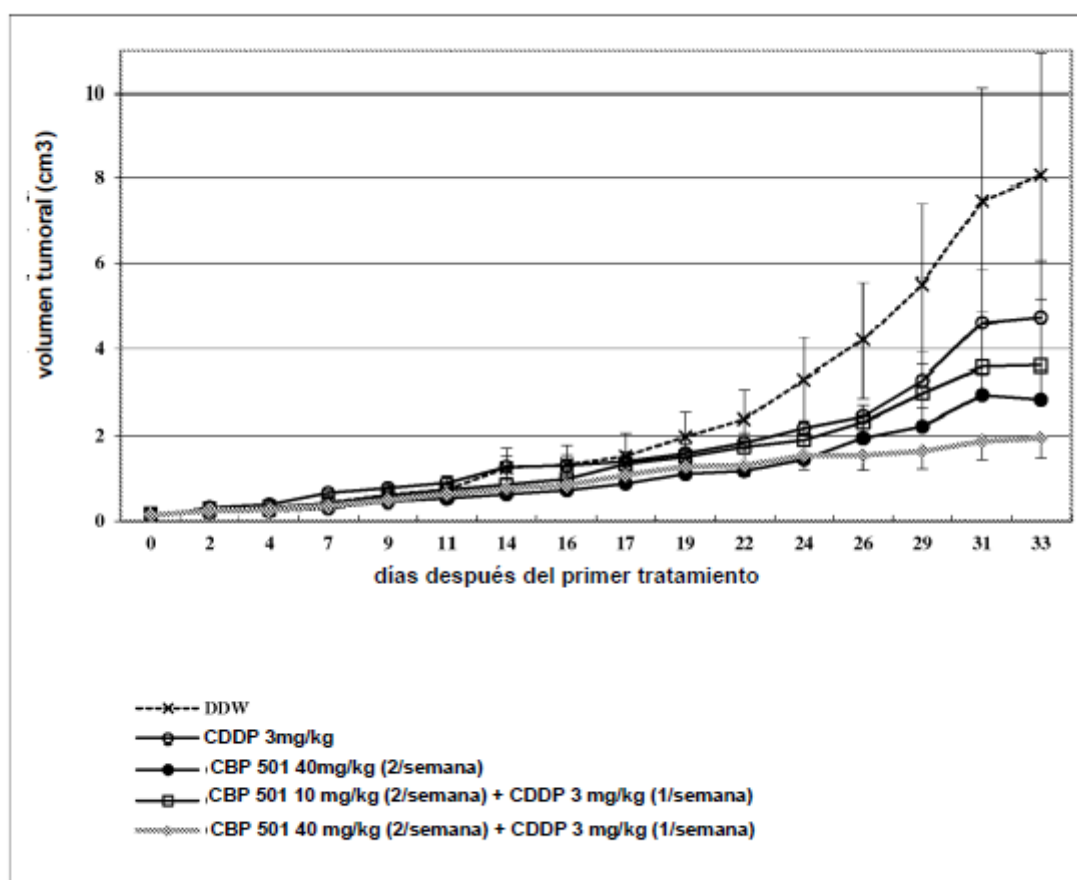


Figura 11

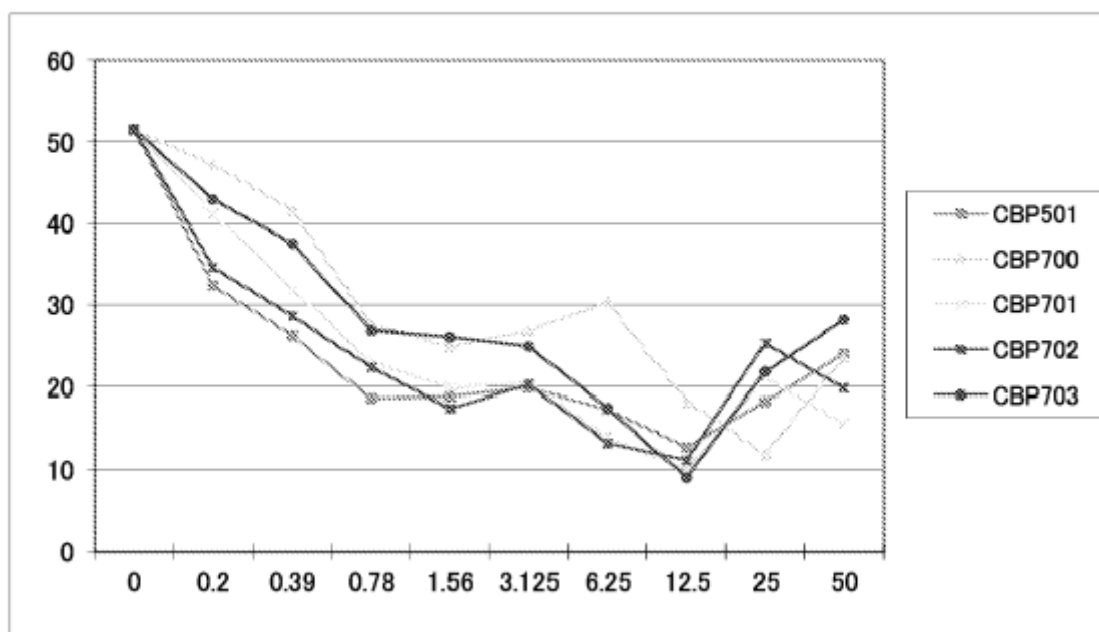


Figura 12

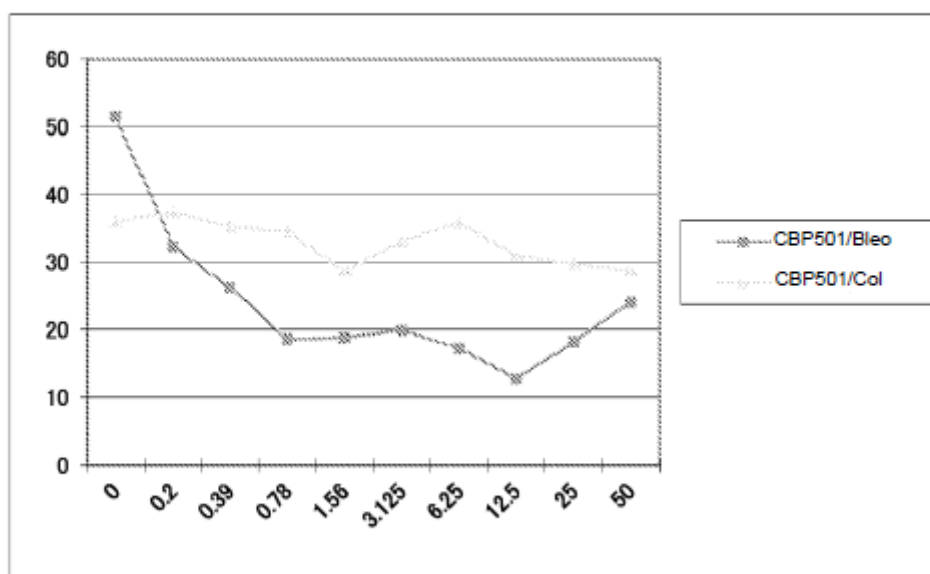


Figura 13

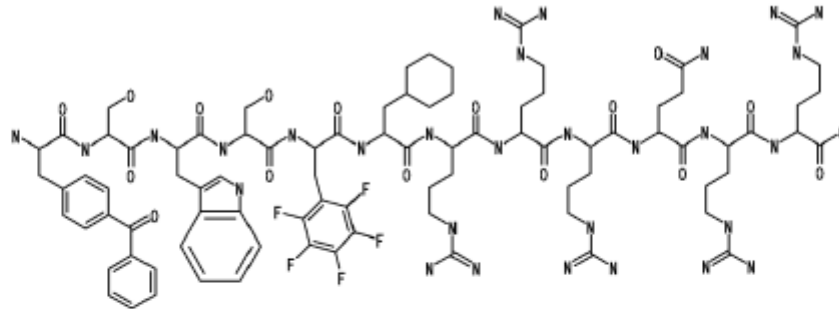


Figura 14

Supervivencia general en todos los pacientes tratados en relación con los conteos basales de WBC

WBC<10.000

Mediana OS Grupo A: 17,2 M (n=71), Grupo B: 16,6 M (n=75); HR: 0,85

WBC<9000

Mediana OS Grupo A: 18,0 M (n=62), Grupo B: 17,0 M (n=60); HR: 0,83

WBC<8.000

Mediana OS Grupo A: 22,0 M (n=49), Grupo B: 16,5 M (n=49); HR: 0,65

WBC<7.000

Mediana OS Grupo A: 22,0 M (n=34), Grupo B: 18,4 M (n=38); HR: 0,71

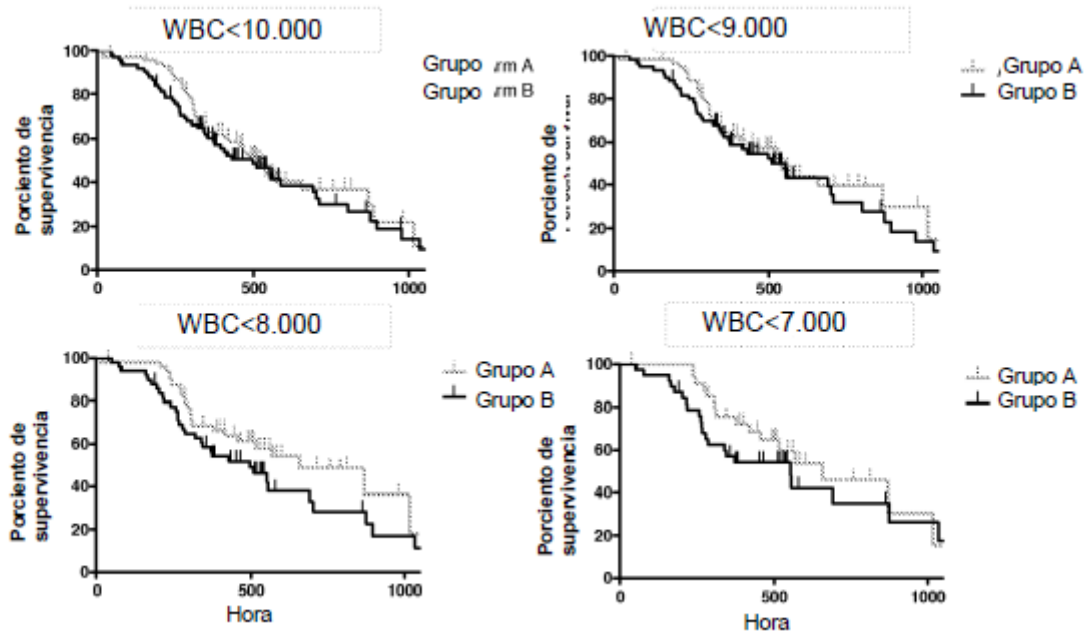


Figura 15

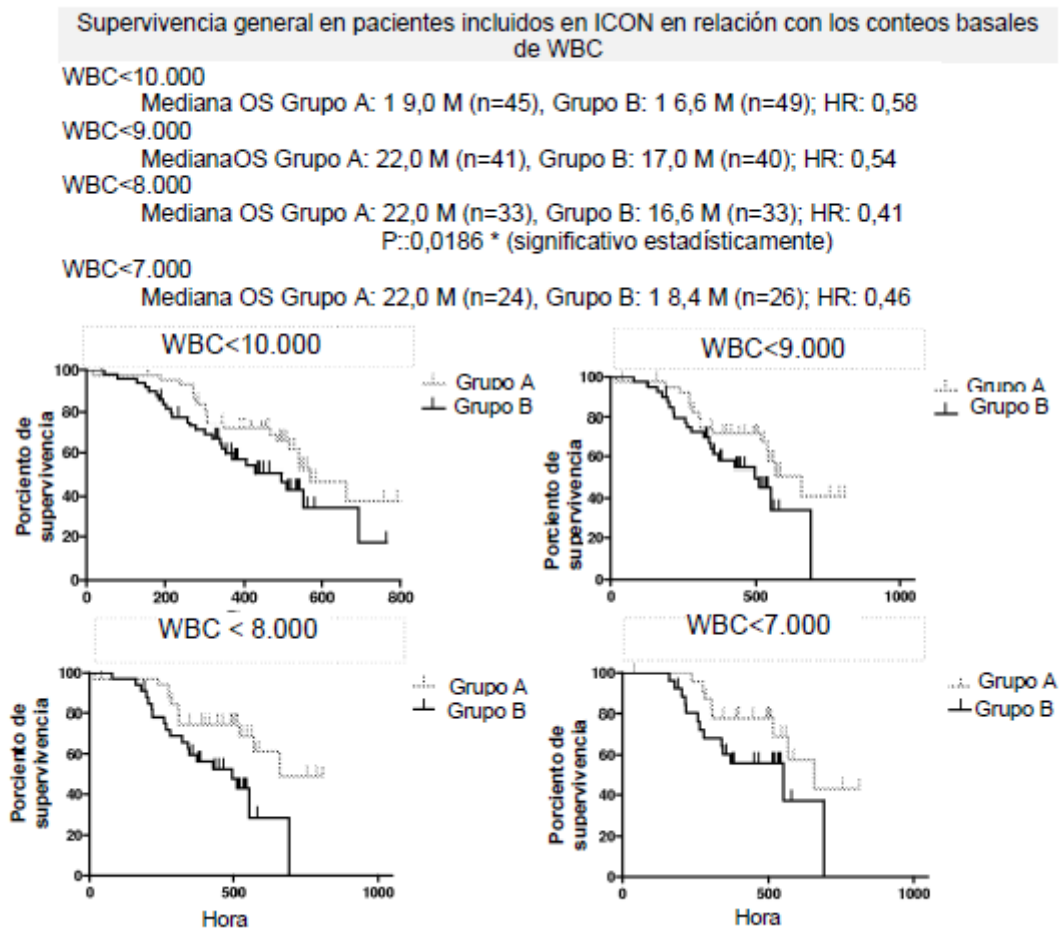


Figura 16

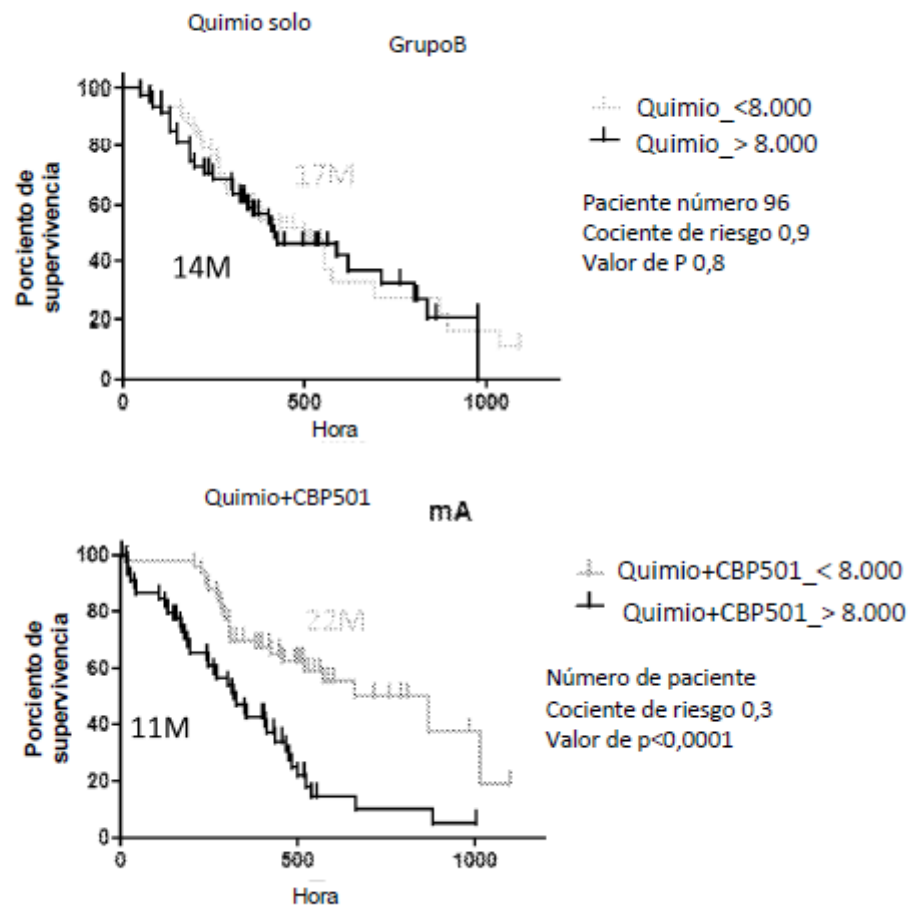


Figura 17

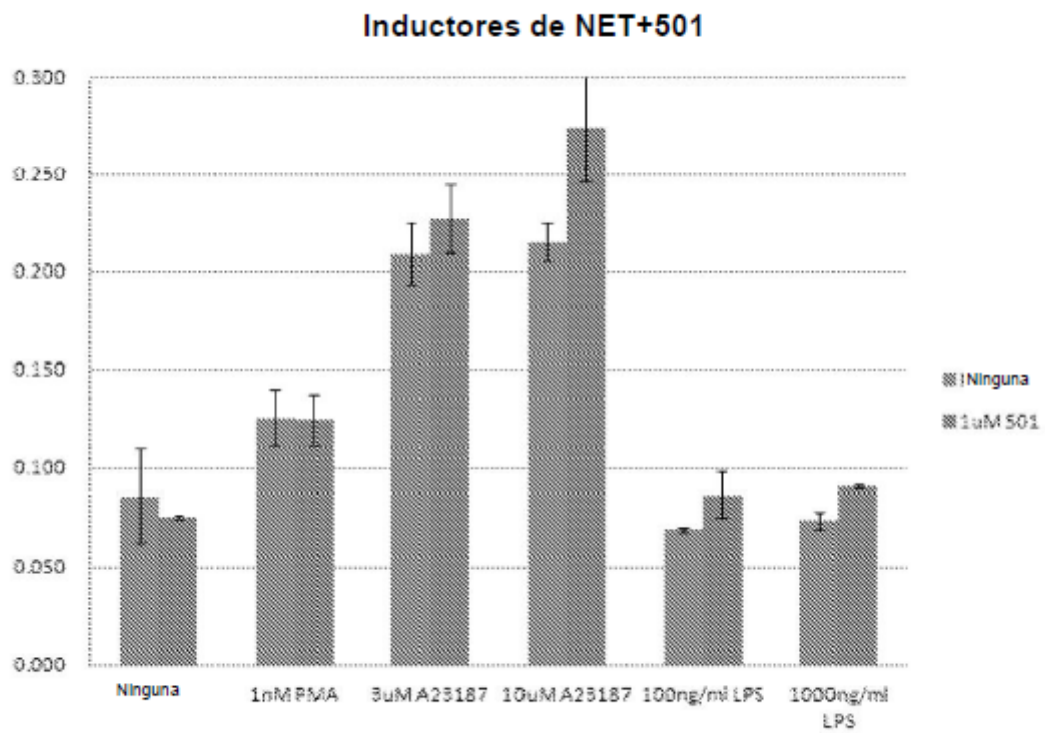


Figura 18

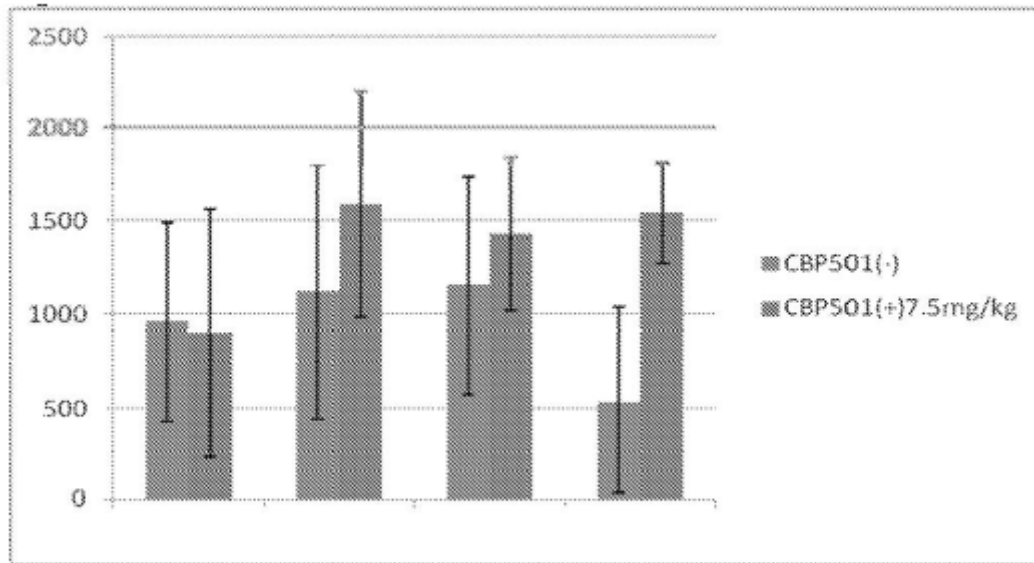


Figura 19

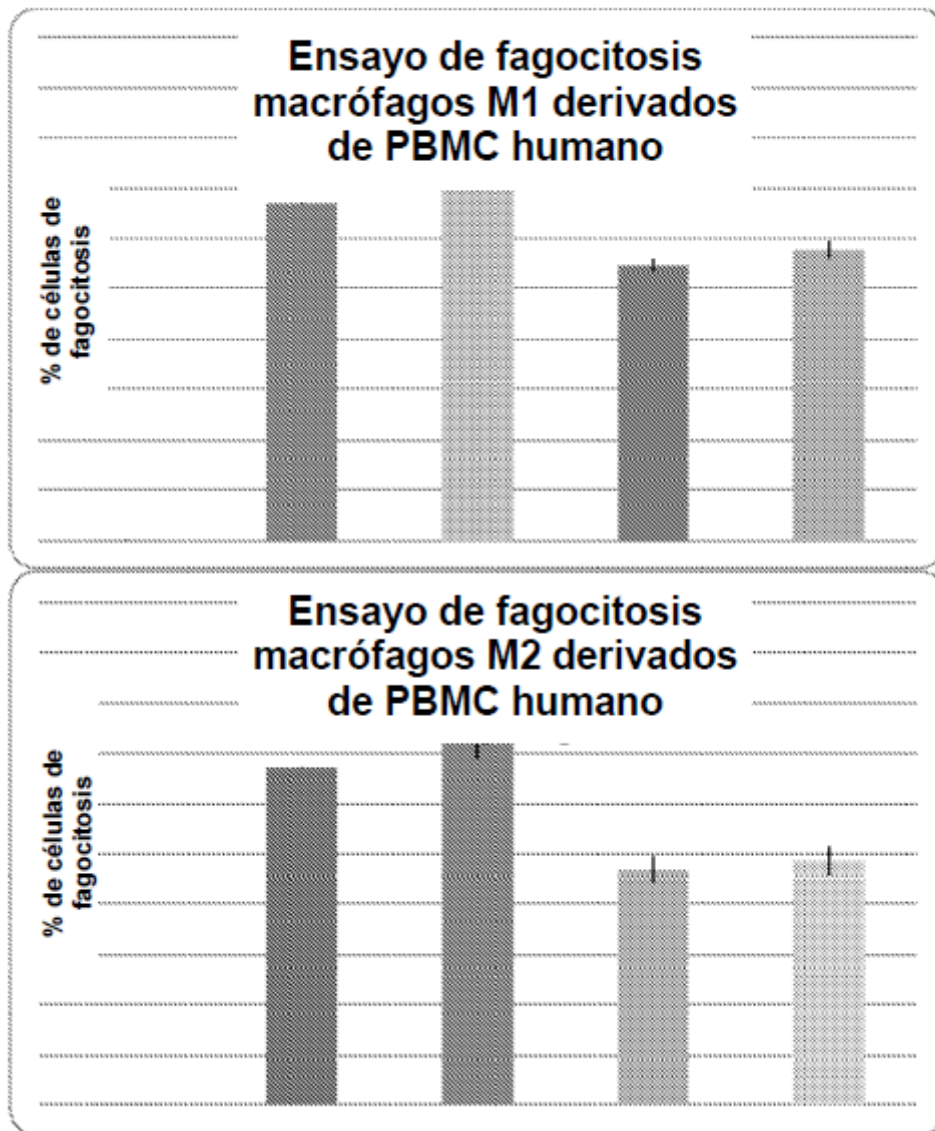
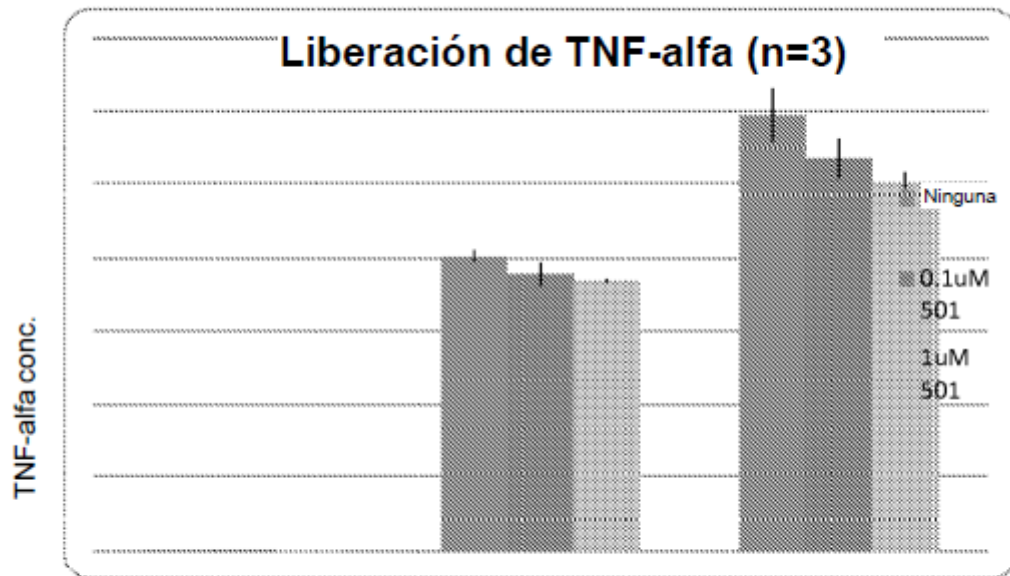


Figura 20



* $P < 0,01$ [$p = 0,0027$ (Tukey)]