

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 872 403**

51 Int. Cl.:

A61K 38/18 (2006.01)
C12Q 1/68 (2008.01)
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/US2014/026546**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14151840**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14770925 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.05.2021 EP 2971166**

54 Título: **Péptido Psap para el tratamiento de cánceres que expresan CD36**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361782850 P

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

02.11.2021

73 Titular/es:

**CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION
(100.0%)
55 Shattuck Street
Boston, MA 02115, US**

72 Inventor/es:

WATNICK, RANDOLPH, S.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 872 403 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

Péptido Psap para el tratamiento de cánceres que expresan CD36

5 Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de la solicitud provisional de los Estados Unidos No. 61/782.850, presentada el 14 de marzo de 2013.

10 Investigación o desarrollo patrocinado federalmente

Esta invención se realizó con el apoyo del gobierno de los Estados Unidos bajo el número de concesión R01CA135417 otorgado por el Instituto Nacional del Cáncer. El gobierno de los Estados Unidos tiene ciertos derechos sobre la invención.

15 Antecedentes de la invención

El cáncer sigue siendo una de las principales prioridades de salud pública. Por ejemplo, se estima que se produjeron 7,6 millones de muertes por cáncer en 2008. Los tratamientos para el cáncer mejoran constantemente a medida que avanza la tecnología y la ciencia. Desafortunadamente, se ha hecho evidente que muchas terapias contra el cáncer son eficaces solo en subconjuntos de pacientes con cáncer, incluso en subconjuntos de pacientes que tienen el mismo tipo de cáncer. Como resultado, es cada vez más importante encontrar formas de identificar a los pacientes que probablemente respondan al tratamiento.

25 El documento WO2011/084685 describe péptidos aislados y polipéptidos quiméricos derivados de la saposina A que tienen actividad antiangiogénica. El documento US2004/229799 describe composiciones y se proporcionan métodos para tratar sujetos con trastornos caracterizados por células hiperproliferativas tales como tumores y cánceres. Las composiciones comprenden agentes que son combinaciones de saposina C (o polipéptidos relacionados con prosaposina) y dioleoilfosfatidilserina (o componentes internos de la valva). El documento WO2013/096868 describe polipéptidos y polipéptidos de fusión que tienen actividad antiangiogénica que pueden usarse para inhibir el crecimiento tumoral y la metástasis tumoral. El polipéptido consta de 9 o menos residuos de aminoácidos consecutivos (por ejemplo, 8, 7, 6, 5 o 4) que comprenden la secuencia de aminoácidos del núcleo activo DWLP, o una variante de sustitución de aminoácidos de la misma. Wang et al. (2016) describen el desarrollo de un péptido cíclico terapéutico derivado de prosaposina que se dirige al cáncer de ovario a través del microambiente tumoral. El documento 35 US2010/144603 describe métodos para el tratamiento de metástasis tumorales, métodos para prevenir, inhibir y predecir la recurrencia tumoral y la metástasis tumoral, y métodos para prevenir el desarrollo de cáncer para alguien con riesgo de desarrollar cáncer, para alguien diagnosticado con un cáncer benigno, y/o para uno diagnosticado con cáncer maligno.

40 Resumen de la invención

La invención se define en las reivindicaciones. Los aspectos de la divulgación se basan en parte en el descubrimiento de que los niveles elevados de CD36 en las células tumorales indican que un sujeto responde o es probable que responda al tratamiento con un péptido Psap. Por consiguiente, los ejemplos de la divulgación se refieren a métodos 45 para evaluar la capacidad de respuesta de un sujeto al tratamiento con un péptido Psap determinando el nivel de CD36 en una muestra, tal como una muestra de tumor. En algunos ejemplos, los métodos descritos en este documento se refieren a la identificación o selección de un sujeto para el tratamiento con un péptido Psap basado en un nivel de CD36 en una muestra. Otros casos de la divulgación se refieren a composiciones y métodos para el tratamiento de un sujeto con cáncer caracterizado por un nivel elevado de CD36.

50 En un aspecto, se proporciona en el presente documento una composición que comprende un péptido Psap para su uso en el tratamiento de un sujeto con cáncer, en el que se ha identificado que el sujeto tiene un cáncer que expresa CD36.

55 En una realización, el nivel de expresión de CD36 se mide como un nivel de proteína CD36.

En una realización, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemia, cáncer de páncreas, glioblastoma multiforme, astrocitoma o melanoma.

60 En una realización, el péptido Psap comprende la secuencia de aminoácidos CDWLPK (SEQ ID NO: 1), DWLPK (SEQ ID NO: 2) o DWLP (SEQ ID NO: 3), o una variante de sustitución de aminoácidos de las mismas, en la que la sustitución de aminoácidos es:

a) Tirosina (Y) por triptófano (W);
65 b) una sustitución de aminoácido por Leucina (L) seleccionada de Valina (V) o Alanina (A) o, un aminoácido no canónico de tamaño similar, o un derivado del mismo;

- c) Arginina (R) por lisina (K);
 d) un isómero D de ácido aspártico (D) por un isómero L de ácido aspártico (D) y/o un isómero D de leucina (L) por un isómero L de leucina (L);
 e) un isómero D de triptófano (W) por un isómero L de triptófano (W) y/o un isómero D de prolina (P) por un isómero L de prolina (P); o combinaciones de los mismos.

En una realización, el péptido Psap tiene una longitud de 50 aminoácidos o menos.

En una realización, el péptido Psap tiene una longitud de 30 aminoácidos o menos.

En una realización, el péptido Psap tiene una longitud de 15 aminoácidos o menos.

En una realización, el péptido Psap tiene una longitud de 6 aminoácidos o menos.

En una realización, el péptido Psap es un péptido cíclico.

En una realización, el aminoácido no canónico de tamaño similar es metilvalina, metileucina o sarcosina.

En algunos casos, la divulgación se refiere a un método para evaluar la capacidad de respuesta de un sujeto al tratamiento con un péptido Psap, comprendiendo el método determinar un nivel de CD36 en una muestra obtenida de un sujeto que tiene cáncer, en la que un nivel elevado de CD36 en la muestra en comparación con un nivel de control indica que el sujeto responde o es probable que responda al tratamiento con un péptido Psap. En algunas realizaciones, el nivel de CD36 en la muestra se determina realizando un ensayo. En algunos casos, el método comprende además identificar al sujeto con un nivel elevado de CD36 en la muestra en comparación con el nivel de control como sensible o probable que responda al tratamiento con un péptido Psap. En algunos casos, el método comprende además administrar al sujeto identificado como sensible o probable que responda al tratamiento con un péptido Psap, una cantidad eficaz de un péptido Psap para tratar el cáncer.

Otros casos de la divulgación se refieren a un método para tratar a un sujeto con cáncer, comprendiendo el método administrar a un sujeto con cáncer caracterizado por un nivel elevado de CD36 en una muestra en comparación con un nivel de control, una cantidad eficaz de un péptido Psap para tratar el cáncer. En algunas realizaciones, el nivel de control es un nivel de CD36 en una célula o tejido no canceroso obtenido del sujeto que tiene el cáncer. En algunas realizaciones, el nivel de control es un nivel de CD36 en una célula o tejido obtenido de un sujeto sano o una población de sujetos sanos. En algunas realizaciones, el nivel de control es un nivel predeterminado. En algunas realizaciones, el nivel de CD36 es un nivel de proteína CD36.

Otros casos de la divulgación se refieren a un método para tratar a un sujeto con cáncer, comprendiendo el método (a) seleccionar un sujeto con cáncer sobre la base de que se sabe que el sujeto tiene un nivel elevado de CD36 en una muestra en comparación con un nivel de control; y (b) administrar una cantidad eficaz de un péptido Psap al sujeto porque el sujeto tiene un nivel elevado de CD36 en la muestra en comparación con el nivel de control. En algunas realizaciones, el nivel de control es un nivel de CD36 de una célula o tejido no canceroso obtenido del sujeto que tiene el cáncer. En algunas realizaciones, el nivel de control es un nivel de CD36 en una célula o tejido obtenido de un sujeto sano o una población de sujetos sanos. En algunas realizaciones, el nivel de control es un nivel predeterminado. En algunas realizaciones, el nivel de CD36 es un nivel de proteína CD36.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos proporcionados en el presente documento, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemia, cáncer de páncreas, glioblastoma multiforme, astrocitoma o melanoma.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en este documento, el péptido Psap comprende la secuencia de aminoácidos CDWLPK (SEQ ID NO: 1), DWLPK (SEQ ID NO: 2) o DWLP (SEQ ID NO: 3), o una variante de sustitución de aminoácidos del mismo, en el que la sustitución de aminoácidos es:

- a) Tirosina (Y) por triptófano (W);
 b) una sustitución de aminoácido por leucina (L) seleccionada entre valina (V), alanina (A) o glicina (G), o un aminoácido no canónico de tamaño similar, o un derivado del mismo;
 c) Arginina (R) por lisina (K);
 d) un isómero D de ácido aspártico (D) por un isómero L de ácido aspártico (D) y/o un isómero D de leucina (L) por un isómero L de leucina (L);
 e) un isómero D de triptófano (W) por un isómero L de triptófano (W) y/o un isómero D de prolina (P) por un isómero L de prolina (P); o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el péptido Psap tiene 50 aminoácidos o menos de longitud. En algunas realizaciones, el péptido Psap tiene 30 aminoácidos o menos de longitud. En algunas realizaciones, el péptido Psap tiene una longitud de 15 aminoácidos o menos. En algunas realizaciones, el péptido Psap tiene una longitud de 6 aminoácidos o menos. En algunas realizaciones, el péptido Psap es un péptido cíclico.
 En algunas realizaciones, el aminoácido no canónico de tamaño similar es metilvalina, metileucina o sarcosina.

En otro caso más, la divulgación se refiere a una composición para su uso en el tratamiento de un sujeto con cáncer caracterizado por un nivel elevado de CD36 en una muestra en comparación con un nivel de control, comprendiendo la composición un péptido Psap.

5 En otro caso, la divulgación se refiere al uso de una composición para la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto con cáncer caracterizado por un nivel elevado de CD36 en una muestra en comparación con un nivel de control, comprendiendo la composición un péptido Psap.

10 En algunas realizaciones de un uso o composición proporcionados en este documento, el nivel de control es un nivel de CD36 de una célula o tejido no cancerosa obtenido del sujeto que tiene cáncer. En algunas realizaciones de un uso o composición proporcionados en este documento, el nivel de control es un nivel de CD36 en una célula o tejido obtenido de un sujeto sano o una población de sujetos sanos. En algunas realizaciones de un uso o composición proporcionados en este documento, el nivel de control es un nivel predeterminado. En algunas realizaciones de un uso o composición proporcionados en este documento, el nivel de CD36 es un nivel de proteína CD36.

15 En algunas realizaciones de un uso o composición descritos en este documento, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemia, cáncer de páncreas, glioblastoma multiforme, astrocitoma o melanoma.

20 En algunos casos de un uso o composición descritos en este documento, el péptido Psap comprende la secuencia de aminoácidos CDWLPK (SEQ ID NO: 1), DWLPK (SEQ ID NO: 2) o DWLP (SEQ ID NO: 3), o una variante de sustitución de aminoácidos de la misma, en la que la sustitución de aminoácidos es:

- a) Tirosina (Y) por triptófano (W);
- 25 b) una sustitución de aminoácido por leucina (L) seleccionada entre valina (V), alanina (A) o glicina (G), o un aminoácido no canónico de tamaño similar, o un derivado del mismo;
- c) Arginina (R) por lisina (K);
- d) un isómero D de ácido aspártico (D) por un isómero L de ácido aspártico (D) y/o un isómero D de leucina (L) por un isómero L de leucina (L);
- 30 e) un isómero D de triptófano (W) por un isómero L de triptófano (W) y/o un isómero D de prolina (P) por un isómero L de prolina (P); o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el péptido Psap tiene 50 aminoácidos o menos de longitud. En algunas realizaciones, el péptido Psap tiene 30 aminoácidos o menos de longitud. En algunas realizaciones, el péptido Psap tiene una longitud de 15 aminoácidos o menos. En algunas realizaciones, el péptido Psap tiene una longitud de 6 aminoácidos o menos. En algunas realizaciones, el péptido Psap es un péptido cíclico.
- 35 En algunas realizaciones, el aminoácido no canónico de tamaño similar es metilvalina, metileucina o sarcosina.

En algunos casos de un método, composición o uso proporcionado en este documento, la muestra es una muestra de tumor.

40 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A es un gráfico que muestra la proliferación de células LLC 48 horas después de cantidades adicionales diluidas en serie de péptido Tsp-1 o DWLPK recombinante (SEQ ID NO: 2).

45 La Figura 1B es una fotografía de una transferencia de Western que muestra que la proteína CD36 se expresa en células LLC.

La Figura 2 es una fotografía de una transferencia western que muestra que la proteína CD36 se expresa en líneas celulares de cáncer de mama (MDA-231, MCF-7), cáncer de ovario (ID8), melanoma (B16), cáncer de próstata (PC3 y LNCaP) y cáncer de pulmón (LLC).

50 La Figura 3 es una fotografía de una transferencia Western que muestra que la proteína CD36 se expresa en células de cáncer de ovario primario derivadas de ascitis de pacientes.

La Figura 4 es una fotografía de una transferencia Western que muestra que la proteína CD36 se expresa en células de páncreas (AsPC1), ovario (DF-14 e ID-8), mama (MDA-MB231 y LM2), próstata (PC3, PC3-M-LN4, LN-CAP y LN-CAP-LN3), melanoma (B16-B16) y cáncer de pulmón (LLC). Los ejemplos de líneas de células que expresan alto y bajo CD26 se muestran en cajones.

55 La Figura 5 es un gráfico que muestra que el péptido dWIP (SEQ ID NO: 47) provocó la regresión del cáncer en un modelo de cáncer que expresa altos niveles de CD36.

La Figura 6 es un gráfico que muestra que las células de cáncer de ovario que expresan CD36 son sensibles a la destrucción de células mediada por Tsp-1.

60 La Figura 7 es un gráfico que muestra la masa del tumor primario de ratones inyectados con células de cáncer de páncreas AsPC que expresan altos niveles de CD36 y luego tratados con péptido dWIP o control (SEQ ID NO: 47). La masa tumoral primaria se inhibió mediante tratamiento con péptidos.

La Figura 8 es un gráfico que muestra que el tratamiento de ratones con tumores de melanoma B16-B16 (que expresan niveles bajos de CD36) con péptido dWIP (SEQ ID NO: 47) inhibió el crecimiento tumoral pero no causó regresión del tumor.

65 Descripción detallada de la invención

Los péptidos Psap son péptidos terapéuticos que contienen secuencias de aminoácidos que se derivaron originalmente de fragmentos de saposina A, una proteína antiangiogénica conocida. Los péptidos Psap generalmente comprenden una secuencia central de CDWLPK (SEQ ID NO: 1), DWLPK (SEQ ID NO: 2) o DWLP (SEQ ID NO: 3) o una variante de sustitución de aminoácidos de los mismos y pueden tener una longitud de tan solo 4 aminoácidos (por ejemplo, un péptido que consta de DWLP (SEQ ID NO: 3) o una variante de sustitución de aminoácidos). Se ha demostrado previamente que dichos péptidos Psap son eficaces para tratar múltiples tipos de cánceres (véanse, por ejemplo, las publicaciones PCT WO2009002931 y WO/2011/084685; la solicitud PCT, PCT/US2012/71424, publicada como la publicación PCT WO/2013/096868, y las solicitudes de Patente de Estados Unidos 12/640.788 y 13/516.511).

Anteriormente se pensaba que la administración de un péptido Psap estimulaba la trombospondina (Tsp-1) *in vivo*, que a su vez actuaba sobre las células endoteliales provocando un efecto antiangiogénico que daba como resultado la inhibición indirecta del cáncer y/o el crecimiento metastásico.

Como se describe en el presente documento, se ha descubierto que las células tumorales de varios tipos diferentes de cánceres que responden a péptidos Psap expresan CD36. CD36 es un miembro de la familia de receptores depuradores de clase B de proteínas de la superficie celular y tiene muchos ligandos que incluyen lipoproteínas oxidadas de baja densidad, fosfolípidos oxidados, ácidos grasos de cadena larga, colágeno y Tsp-1. Sin desear estar ligado a ninguna teoría o mecanismo, se cree que la administración del péptido Psap estimula Tsp-1, que luego actúa directamente sobre las células tumorales interactuando con CD36 sobre las células tumorales. La interacción entre Tsp-1 y CD36 en las células tumorales puede dar como resultado la inhibición de la proliferación de células tumorales y/o la inducción de la apoptosis de las células tumorales. Por tanto, los péptidos Psap parecen tratar el cáncer a través de dos mecanismos independientes diferentes, indirectamente a través de un efecto antiangiogénico y directamente por la interacción de Tsp-1 con CD36 en las células tumorales. Por tanto, la capacidad de respuesta de un sujeto con cáncer al tratamiento con un péptido Psap puede depender del nivel de CD36 expresado por el cáncer.

Por consiguiente, los ejemplos de la divulgación se refieren a métodos para evaluar la capacidad de respuesta de un sujeto al tratamiento con un péptido Psap determinando un nivel de CD36 en una muestra, tal como una muestra de tumor. En algunos casos, los métodos descritos en este documento se refieren a la identificación o selección de un sujeto para el tratamiento con un péptido Psap basado en un nivel de CD36 en una muestra, tal como una muestra de tumor. Otros casos de la divulgación se refieren a composiciones y métodos para el tratamiento de un sujeto con cáncer caracterizado por un nivel elevado de CD36 (por ejemplo, seleccionado o identificado sobre la base de que el cáncer tiene un nivel elevado de CD36 en una muestra en comparación con un nivel de control).

Como se usa en este documento, "sensible al tratamiento con un péptido Psap" incluye, pero no se limita a, prevención o reducción del desarrollo de un cáncer, reducción de los síntomas del cáncer, supresión o inhibición del crecimiento de un cáncer, prevención de metástasis y/o invasión de un cáncer existente, promoción o inducción de la regresión del cáncer, inhibición o supresión de la proliferación de células cancerosas, reducción de la angiogénesis y/o aumento de la cantidad de células cancerosas apoptóticas en respuesta a tratamiento con un péptido Psap.

Como se usa en este documento, "no responde al tratamiento con un péptido Psap" incluye, pero no se limita a, una ausencia de prevención o reducción del desarrollo de un cáncer, una ausencia de reducción de los síntomas del cáncer, una ausencia de supresión o inhibición del crecimiento de un cáncer, ausencia de prevención de metástasis y/o invasión de un cáncer existente, una ausencia de promoción o inducción de la regresión del cáncer, una ausencia de inhibición o supresión de la proliferación de células cancerosas, una ausencia de reducción de la angiogénesis y/o una disminución en la cantidad de células cancerosas apoptóticas en respuesta al tratamiento con un péptido Psap.

Métodos diagnósticos y teranósticos

Los ejemplos de la divulgación se refieren a métodos de diagnóstico y teranósticos útiles para evaluar la capacidad de respuesta de un sujeto al tratamiento con un péptido Psap. En algunos casos, el método comprende determinar un nivel de CD36 en una muestra obtenida de un sujeto que tiene cáncer, en el que un nivel elevado de CD36 en la muestra en comparación con un nivel de control indica que el sujeto responde o es probable que responda al tratamiento con un péptido Psap (es decir, si el nivel de CD36 en la muestra es elevado en comparación con un nivel de control, el sujeto se identifica como sensible o susceptible de responder al tratamiento con un péptido Psap). En algunos casos, el método comprende además identificar al sujeto con un nivel elevado de CD36 en la muestra en comparación con el nivel de control como sensible o probable que responda al tratamiento con un péptido Psap. En algunos casos, el método comprende además administrar al sujeto identificado como sensible o probable que responda al tratamiento con un péptido Psap con una cantidad eficaz de un péptido Psap descrito en el presente documento para tratar el cáncer. En algunos casos, la muestra obtenida de un sujeto que tiene cáncer es una muestra de tumor.

En algunas realizaciones, un nivel elevado de CD36 en la muestra en comparación con un nivel de control indica que el cáncer retrocederá o es probable que retroceda en respuesta al tratamiento con un péptido Psap. En algunos casos, el método comprende además identificar al sujeto con un nivel elevado de CD36 en la muestra en comparación con el nivel de control que tiene un cáncer que retrocederá o es probable que retroceda en respuesta al tratamiento con un péptido Psap. En algunos casos, el método comprende además administrar al sujeto identificado por tener un

cáncer que retrocederá o es probable que retroceda en respuesta al tratamiento con un péptido Psap, una cantidad eficaz de un péptido Psap descrito en el presente documento para provocar la regresión del cáncer.

5 Como se usa en este documento, "un nivel elevado de CD36" significa que el nivel de CD36 está por encima de un nivel de control, tal como un umbral predeterminado o un nivel de CD36 en una muestra de control. Los niveles de control se describen en detalle en este documento. Un nivel elevado de CD36 incluye un nivel de CD36 que está, por ejemplo, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500% o más por encima de un nivel de control. Un nivel elevado de CD36 también incluye aumentar un fenómeno desde un estado cero (por ejemplo, expresión de CD36 inexistente o indetectable en un control) a un estado distinto de cero (por ejemplo, alguna expresión de CD36 o expresión de CD36 detectable en una muestra).

10 Como se usa en este documento, "tratamiento con un péptido Psap" pretende comprender la administración de un péptido Psap a un sujeto. Los péptidos Psap se describen en el presente documento. Debe entenderse que el tratamiento con un péptido Psap puede incluir el tratamiento con solo un péptido Psap o puede incluir el tratamiento con múltiples agentes o terapias, tal como un péptido Psap y otro agente quimioterapéutico y/u otra forma de terapia tal como cirugía, radioterapia o quimioterapia.

Tratamiento

20 Otros casos de la divulgación se refieren a métodos para tratar a un sujeto con cáncer. En algunos casos, el método comprende administrar a un sujeto con cáncer caracterizado por un nivel elevado de CD36 en una muestra obtenida del sujeto en comparación con un nivel de control, una cantidad eficaz de un péptido Psap descrito en este documento para tratar el cáncer. En algunas realizaciones, el método comprende:

25 (a) seleccionar un sujeto con cáncer sobre la base de que se sabe que el sujeto tiene un nivel elevado de CD36 en una muestra en comparación con un nivel de control; y
(b) administrar una cantidad eficaz de un péptido Psap al sujeto porque el sujeto tiene un nivel elevado de CD36 en la muestra en comparación con el nivel de control.

30 Otros casos de la divulgación se refieren a composiciones y usos de composiciones en la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto con cáncer caracterizado por un nivel elevado de CD36 en una muestra. En algunos casos, la composición comprende un péptido Psap como se describe en el presente documento. En algunos casos, la muestra es una muestra de tumor.

35 Como se usa en este documento, "tratar" o "tratamiento" incluye, pero no se limita a, prevenir o reducir el desarrollo de un cáncer, reducir los síntomas del cáncer, suprimir o inhibir el crecimiento de un cáncer, prevenir la metástasis y/o invasión de un cáncer existente, promoviendo o induciendo la regresión del cáncer, inhibiendo o suprimiendo la proliferación de células cancerosas, reduciendo la angiogénesis y/o aumentando la cantidad de células cancerosas apoptóticas. En algunas realizaciones, el tratamiento del cáncer es una inhibición o supresión directa de la proliferación de células cancerosas y no implica una inhibición o supresión de la angiogénesis (que indirectamente conduce a la inhibición o supresión de la proliferación de células cancerosas).

40 Una cantidad eficaz es una dosis del péptido Psap suficiente para proporcionar un resultado médicamente deseable, tal como el tratamiento del cáncer. La cantidad eficaz variará con el cáncer particular que se esté tratando, la edad y la condición física del sujeto que se esté tratando, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de cualquier terapia concurrente, la vía específica de administración y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del médico. Para la administración a un sujeto tal como un ser humano, se puede emplear típicamente una dosis de aproximadamente 0,001; 0,01; 0,1 o 1 mg/kg hasta 50, 100, 150 o 500 mg/kg o más.

50 Los péptidos Psap y sus composiciones se pueden formular para una variedad de modos de administración, incluida la administración sistémica, tópica o localizada. Las técnicas y formulaciones generalmente se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, última edición. Cuando se administra, se puede aplicar un péptido Psap en cantidades farmacéuticamente aceptables y en composiciones farmacéuticamente aceptables. Tales preparaciones pueden contener de forma rutinaria sal, agentes tamponantes, conservantes, vehículos compatibles y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Cuando se usan en medicina, las sales deben ser farmacéuticamente aceptables, pero las sales no farmacéuticamente aceptables pueden usarse convenientemente para preparar sales farmacéuticamente aceptables de las mismas y no están excluidas del alcance de la divulgación. Tales sales farmacológica y farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, cítrico, fórmico, malónico, succínico y similares. Además, se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sales de sodio, potasio o calcio.

65 Un péptido Psap se puede combinar, opcionalmente, con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en este documento significa una o más rellenos sólidos o líquidos compatibles, diluyentes o sustancias encapsulantes que son adecuadas para la administración a un ser humano. El término "vehículo" denota un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el que se combina

el ingrediente activo para facilitar la aplicación. Los componentes de las composiciones farmacéuticas también pueden mezclarse con las moléculas de la presente divulgación, y entre sí, de manera que no haya interacción que perjudique sustancialmente la eficacia farmacéutica deseada. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol (PEG); (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tamponadas de pH; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; (22) agentes de carga, tales como polipéptidos y aminoácidos (23) componente de suero, tal como albúmina de suero, HDL y LDL; (22) alcoholes C2-C12, tales como etanol; y (23) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. También pueden estar presentes en la formulación agentes humectantes, agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. El término "dosis unitaria" cuando se usa en referencia a una composición farmacéutica de la presente divulgación se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitaria para el sujeto, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el diluyente requerido; es decir, portador o vehículo.

Están disponibles una variedad de vías de administración. El modo particular seleccionado dependerá del tipo de cáncer que se esté tratando y la dosis requerida para la eficacia terapéutica. Los métodos de la divulgación, en términos generales, se pueden practicar usando cualquier modo de administración que sea médicamente aceptable, es decir, cualquier modo que produzca niveles eficaces de los compuestos activos sin causar efectos adversos clínicamente inaceptables. Dichos modos de administración incluyen las vías oral, rectal, tópica, nasal, interdérmica o parenteral. El término "parenteral" incluye subcutánea, intravenosa, intramuscular o infusión.

En algunos casos, la administración es parenteral. Las preparaciones inyectables adecuadas para administración parenteral incluyen, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles y se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, tal como una solución en 1,3 propanodiol o 1,3 butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer, USP y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables. Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para la administración tópica, la composición farmacéutica se puede formular en pomadas, ungüentos, geles o cremas, como se conoce generalmente en la técnica. La administración tópica puede utilizar sistemas de administración transdérmica bien conocidos en la técnica. Un ejemplo es un parche dérmico. Alternativamente, se puede utilizar el método de administración biolístico de pistola de genes. La pistola de genes es un dispositivo para inyectar información genética a las células, originalmente diseñado para la transformación de plantas. La carga útil es una partícula elemental de un metal pesado recubierta con ADN plasmídico. Esta técnica a menudo se denomina simplemente biolística. Otro instrumento que utiliza tecnología biolística es el sistema de suministro de partículas de PDS-1000/He. La composición descrita en el presente documento se puede recubrir sobre partículas de oro diminutas, y estas partículas recubiertas se "inyectan" en tejidos biológicos tales como hemangiomas y melanoma a alta presión. Loehr B. I. et al., J. Virol., 2000, 74: 6077-86, describe un ejemplo de método basado en pistola de genes para la vacunación de ganado con base en ADN.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también se administran adecuadamente por vías intratumoral, peritumoral, intralesional o perilesional, para ejercer efectos locales así como sistémicos. Se espera que la vía intraperitoneal sea particularmente útil, por ejemplo, en el tratamiento de tumores de ovario. Para estos usos, se pueden requerir preferentemente preparaciones farmacéuticas convencionales adicionales tales como tabletas, gránulos, polvos, cápsulas y aerosoles. En tales formulaciones también se pueden requerir aditivos convencionales adicionales tales como agentes aglutinantes, agentes humectantes, propelentes, lubricantes y estabilizadores.

Las composiciones adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas, tales como cápsulas, tabletas, pastillas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del agente antiinflamatorio. Otras composiciones incluyen suspensiones en líquidos acuosos o líquidos no acuosos tales como un jarabe, elixir o una emulsión.

5 Otros sistemas de administración pueden incluir sistemas de administración de liberación prolongada, liberación retardada o liberación sostenida. Dichos sistemas pueden evitar administraciones repetidas del agente antiinflamatorio, aumentando la comodidad para el sujeto y el médico. Muchos tipos de sistemas de administración están disponibles y son conocidos por los expertos en la técnica. Incluyen sistemas de base polimérica tales como poli(lactida-glicólido), copolioxalatos, policaprolactonas, poliesteramidas, poliortoésteres, ácido polihidroxibutírico y polianhídridos. Las microcápsulas de los polímeros anteriores que contienen fármacos se describen, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos No. 5.075.109. Los sistemas de suministro también incluyen sistemas no poliméricos que son: lípidos que incluyen esteroides tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos o grasas neutras tales como mono, di y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas basados en péptidos; recubrimientos de cera; tabletas comprimidas que utilizan aglutinantes y excipientes convencionales; implantes parcialmente fusionados; y similares. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: (a) sistemas de erosión en los que el agente antiinflamatorio está contenido en una forma dentro de una matriz tal como los descritos en las patentes de los Estados Unidos Nos. 4.452.775, 4.667.014, 4.748.034 y 5.239.660 y (b) sistemas de difusión en los que un componente activo penetra a una velocidad controlada desde un polímero tal como se describe en las patentes de los Estados Unidos Nos 3.832.253 y 3.854.480. Además, se pueden utilizar sistemas de suministro basados en bombas, algunos de los cuales están adaptados para la implantación.

El uso de un implante de liberación sostenida a largo plazo puede ser particularmente adecuado para el tratamiento de afecciones crónicas. Liberación a largo plazo, como se usa en este documento, significa que el implante está construido y dispuesto para administrar niveles terapéuticos del ingrediente activo durante al menos 30 días, y preferiblemente 60 días. Los implantes de liberación sostenida a largo plazo son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen algunos de los sistemas de liberación descritos anteriormente.

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas utilizadas para la administración terapéutica deben ser estériles. La esterilidad se logra fácilmente mediante filtración a través de membranas de filtración estériles (por ejemplo, membranas de 0,2 micrones). Alternativamente, se pueden usar conservantes para prevenir el crecimiento o la acción de microorganismos. Se conocen bien varios conservantes e incluyen, por ejemplo, fenol y ácido ascórbico. Los ingredientes activos y/o las composiciones farmacéuticas normalmente se almacenarán en forma liofilizada o como una solución acuosa si es muy estable a la desnaturalización térmica y oxidativa. El pH de las preparaciones será típicamente de aproximadamente 6 a 8, aunque también pueden ser apropiados valores de pH más altos o más bajos en ciertos casos.

En algunos casos, la administración de un péptido Psap puede combinarse con otra terapia, tal como quimioterapia, radiación y/o cirugía.

CD36

CD36 (Grupo de diferenciación 36) es una proteína de membrana integral que se encuentra en la superficie de muchos tipos de células en animales vertebrados y también se conoce como FAT, GP4, GP3B, GPIV, CHDS7, PASIV, SCARB3 y BDPLT10. La identificación del Entrez Gene para CD36 humano es 948. A continuación se muestran los ejemplos de transcritos y proteínas de CD36 humano:

Variante 1 del transcritos de CD36

CTTTC AATTCCTCTGGCAACAAACCACACACTGGGATCTGACACTGTAGAGTGCTTTCTCTCTCTTTT
 TTTGGGGGGGGGAGGGGGGTGTGGTTGCATATTTAAACTCTCACGCATTTATGTACTGAGGACTGCAGTG
 TAGGACTTTTCTGCAGAATACCATTTGATCCTATTAAGAATTGTCCAAATGTTGGAGCATTGATTGAA
 AATCCTTCTTAGCCATTTTAAAGATAGCTTTCCAATGATTAGACGAATTGATTCCTTTCTGTGACTCAT
 CAGTTCATTTCCCTGTAAAATTCATGTCTTGTCTGTTGATTTGTGAATAAGAACCAGAGCTTGTAGAAACC
 ACTTTAATCATATCCAGGAGTTTGCAAGAAAACAGGTGCTTAACACTAATTCACCTCCTGAACAAGAAAA
 ATGGGCTGTGACCGAACTGTGGGCTCATCGCTGGGCTGTCAATTGGTGTCTGCTGGCTGTGTTTGGGA
 GGTATTCTAATGCCAGTTGGAGACCTGCTTATCCAGAAGACAATTA AAAAGCAAGTTGTCTCGAAGAA
 GGTACAATTGCTTTTAAAAATTGGGTAAAAACAGGCACAGAAGTTACAGACAGTTTGGATCTTTGAT
 GTGCAAAAATCCACAGGAAGTGATGATGAACAGCAGCAACATTC AAGTTAAGCAAAGAGGTCCTTATACG
 TACAGAGTTGCTTTTCTAGCCAAGGAAAAATGTAACCCAGGACGCTGAGGACAACACAGTCTCTTTCTG
 CAGCCCAATGGTGCCATCTTCGAACCTTCACTATCAGTTGGAACAGAGGCTGACAACCTTCACAGTTCTC
 AATCTGGCTGTGGCAGCTGCATCCCATATCTATCAAATCAATTTGTTCAAATGATCCTCAATTCACTT
 ATTAACAAGTCAAAATCTTCTATGTTCCAAGTCAGAACTTTGAGAGAAGCTGTTATGGGGCTATAGGGAT
 CCATTTTTGAGTTTTGGTCCGTACCCTGTTACTACCACAGTTGGTCTGTTTTATCCTTACAACAATACT
 GCAGATGGAGTTTATAAAGTTTTCAATGGAAAAGATAACATAAGTAAAGTTGCCATAATCGACACATAT
 AAAGGTAAAGGAATCTGTCCTATTGGGAAAGTCACTGCGACATGATTAATGGTACAGATGCAGCCTCA
 TTTCCACCTTTTGTGAGAAAAGCCAGGTATTGCAGTCTTTTTCTTCTGATATTTGCAGGTCAATCTAT
 GCTGATTTGAATCCGACGTTAATCTGAAAGGAATCCCTGTGTATAGATTTGTTCTCCATCCAAGGCC
 TTTGCCTCTCCAGTTGAAAACCCAGACAACCTATTGTTTTCTGCACAGAAAAAATTAATCTCAAAAATTTG
 ACATCATATGGTGTGCTAGACATCAGCAAATGCAAAGAAGGGAGACCTGTGTACATTTCACTTCCTCAT
 TTTCTGTATGCAAGTCTGATGTTT CAGAACCTATTTGATGGATTAACCCAAATGAGAAAGACATAGG
 ACATACTTGGATATTGAACCTATAACTGGATTCACTTTACAATTTGCAAAAACGGCTGCAGGTCAACCTA
 TTGGTCAAGCCATCAGAAAAAATCAAGTATTAAGAATCTGAAGAGGAACTATATTGTGCCATTCTT

TGGCTTAATGAGACTGGGACCATTGGTGTATGAGAAGGCAAAACATGTT CAGAAGTCAAGTAACTGGAAAA
 ATAAACCTCCTTGGCCTGATAGAAATGATCTTACTCAGTGTGGTGTGGTGTATGTTGTTGCTTTTATG
 ATTTTCATATTGTGCATGCAGATCGAAAACAATAAAAATAAACCTGGCTCAAGCACAAAACCAATTTGTGTT
 GTTCTGATTCAATAATTGGTTTTCTGGGTGCCAATTCAGAAGAAGAGTGTACATGC TCAACAAATCCTA
 GGCCCTGCATTCTGTATCCTCATCCGGGGGAAACACCATCATCCCAGTAGCTGCCCTATTCAACTGC
 AACAGTCTCCAGGACCATCAGTATACTGCATTTCAATGTGCACCAAATATTTTGAAAGACATTTATAAAT
 AATTGGCTTATGACTCATATTTCTCTATGAATACCTTCATACAGCAGGTATAACTCTTTTCTTTATGGG
 CTTAAATATTTTGCTACTGATCCTGCAAATGGACATCATTTTAGCACACTAGCGGTTTATATTTTAAAG
 ACCTTCATTTCTCTGTCTGCACCTCTTCTGGAAATGAGTAAATTTTGCTTTTTTTTCTTCACTGATT
 GCAACTTACGCTTGGCATCTTCAGAATGCTTTTCTAGCATTAAAGAGATGTAATGATAAAGGAATTATT
 GTATGAAATATTACAAGCGTAGACTATGCATTTGTTATTCAATATAATATTTTGTGCTCATAAATCGC
 CTCATAAAGACAGGTTTCAACCATTAATAATGTTCTTCTTAAATTCCTGTGCTTTTTCTAGTTCCCTC
 TTGTGTACATAAAAAGTTTATCCTAATTTCTCTCTGAAGTATATTTTATCTGAATCCACATTTCTTTAT
 AAATCCATCTCCTTGTGATAAGCCCCAGAGTAAATGTTGAGCATTACTACAGAAAAGCCACAAAACAAAGAA
 CTAATTTGGATGAAGAACAAAAGACATTTGGTTTTCACTTTTACAGCAGTAGGACAATGCAAAGGTTT
 TTCTTTTTTCATAAGGAGACACATTAATAGGTAACCTGTGTTTCTGAGCAGGGGTTCACTTATTTCTGAG
 AGCATTAGTTCTCTTAAAAGCTCCAGCATAGAAAAGGGAAGATAAAACCAAATCTAGCTTGTGTTTTAC
 CCACAGAAGGATACAGGACAAAAGGAATAGTAACTGGCCTGTTGGATACTAAAATCGAAAATAACTTTT
 AGCCTCCTCCTTATGATAGCCCCAGAGTAAATGTTGAGCATTACTACAGAAAAGCCACAAAACAAAGAA
 TCTACCTGTTTGGAAAAGATCTTTTGCATCTCTGAAGGTGCTTAAAGCATACTTAGTGCCTTTCTTTTA
 ACTGGGAAGATAAAAAGAGTATCTGTCCAAGATATTAATATGTAAGATAACATTTGTAGACATGTTCTTC
 TGATAATACAAGGTTTATTTCTATTTGCATTAGGATATTTGTGGACATGTCCATCTAATATAAAGGAAAAG
 TTTTATAATCATTGAGGCATGTAGGGCTGAGTTATAAATGTAGAAACTTCTAAAGATAAATGGATGAG
 AATATACATATTGACCTGTATATTATGACTAATCATGACTCAGATCTTAATAACAGGATGATCTCATAG
 CATTTAGATATCAGAAAAGGTTTTGACCTATATGTCTTTAATATGTTTGAATACATGTATAATCTTTA
 TCATTCCTCAGTGTTCATTTCTCAAATCTGTAAAAGGAATATAAGAGGAAAAGACAATTCATATACAA
 AGACAACGAGATTA AAAATATCAGTAGGAAAAATAATTACTTAAGGGGAGATTTTTTTTACATGAAAT
 CTGGGCTTTGGATGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGCACATATGCACGTGGTGGGAGTGG
 GGCAACTTGGGGAATATGTTACATGTGTGACTTTGTTTTGCCCTGGCGAAGTAAATGTTGTTTCAGAAAAG
 GGTAATGTTTGGACACTTGC AATTGCTCATGGATGAATTTATATGTTTTAGTCATAGAAAAATTTGTAC
 CCTTTGATAGAAGC AATTTCTTTCCAAAGCTGGTTATTAACCACAGAAATATAGCAGGTATTCATAAA
 CTAAAGTTTGA AAAATCAATAGCGTCTGCAAAATGGATTAACAGATTAGAGAATCAACAGCATCGGAAAAAT
 AGGTTAATGCATATTGCTTCTAACAAGTGCATGAAGAAATAGAAGAAGCTATGTAGCTTTCAAGTTCTGA
 CAGAAAAGGGTGAAGGAGGGTATCATTTC AAGAAAAAAAATAAGCTATCACCGCAATGGTATCTCTGAAA
 ATATTTGTATTAAGATGTGTATACATGGCCAGGCATGGTGGCTCATGCCCTGTAATCCAGCACCTTTGGG
 AGGCAGGTGGATCACGAGGTCAGGAGATCAAGACCATCCTGGCCAACATGGTGAAACCTCATCTCTACT
 AAAAAACAAAAATGAGCGGGGTGTGGTGGCCCATGCCGTAGTCCCAGCTGCTCGGGAGACTGAATCT
 CTTGAGCCTGGGAAGCAGAGGTTGCAGTGA ACTGAGATCGCGTCACTGCACCTCCAGCCTGGTGACAGAG
 CGAGATTCATCTCAAAAAAAAACAGTATGCACGTACAAAATTTCTTAACTGTTATCAAAATGTCTGA
 GCTACATAAATATCTTTCTAGTTGGAGTTTGTTTTTAGGTGTGTACCAACTGACATTTCAAGTTTTCTGT
 TTGAAGTCCAATGTATTAGTACTCTGTGGCTGCTCTTCCCTGCCCCITGTGGCCTGTCTACAATT
 CTA AATGGATTTTGA ACTCAATGTCTGCTCTCTGGTTTTCTGCATATACCAATAGCAATACCTATGAC
 TTTTTTTCTGAGCTATTTTCACTGAGCTGAGCTAATGAACTAAAACCTGAGTTATGTTAATATTTG
 TATCAAAATACATAAAAAGGAATACTGCTTTTTCTTTTGTGGCTCAAAGGTAGCTGCATTTTAAAAATTT
 TGTGAAAATAAAAACCTTTGTTATTAGAAAAATGA (SEQ ID NO: 4)

Variante 2 del transcritpo de CD36

GAGGATGTC AATGGCTTT CAGATGTC CAGGATAACCTTAAGGATAGATGAAGGGTTGAGAGCCTGTGCCT
CATTTCTGAGTTCTCAGCTGCATATGCCGTGGAAATCCTGTTTACTTTCTGCATCTGCTCCTGCAAGACT
CTGGAGCCAGTCTTGAGGTCCTACATCTCCGAAAGCAAGCTCTTCTAGAAGTTGATAGCTTTCCAATGA
TTAGACGAATTGATTCTTTCTGTGACTCATCAGTTCAATTTCCGTGTAATAATTCATGTCTGTGTTGATT
TGTGAATAAGAACCAGAGCTTGTAGAAACCCTTTAATCATATCCAGGAGTTTGCAAGAAACAGGTGCT
TAACACTAATTCACCTCCTGAACAAGAAAAATGGGCTGTGACCCGGAACCTGTGGGCTCATCGCTGGGCT
GTCATTGGTGCTGTCTGGCTGTGTTGGAGGATTTCTAATGCCAGTTGGAGACCTGCTTATCCAGAAG

ACAATTA AAAAGCAAGTTGCTCCTCGAAGAAGGTACAATGCTTTTAAAAATTGGGTTAAAACAGGCACA
GAAGTTTACAGACAGTTTGGATCTTTGATGTGCAAAATCCACAGGAAGTGATGATGAACAGCAGCAAC
ATTC AAGTTAAGCAAAGAGGTCCTTATACGTACAGAGTTTCGTTTTCTAGCCAAGGAAAAATGTAAACCAG
GACGCTGAGGACAACACAGTCTCTTTCTGCAGCCCAATGGTGCCATCTCGAACCTTCACATACAGTT
GGAAACAGAGGCTGACAACCTTCACAGTTCTCAATCTGGCTGTGGCAGCTGCATCCCATATCTATCAAAA
CAATTTGTTCAAATGATCCTCAATTCACCTATTAACAAGTCAAAAATCTTCTATGTTCCAAGTCAGA
ACTTTGAGAGAACTGTTATGGGGCTATAGGGATCCATTTTGTGTTGGTTCCTACCTGTTACTACCACA
GTTGGTCTGTTTTATCCTTACAACAATACTGCAGATGGAGTTTATAAAGTTTTC AATGGAAAAGATAAC
ATAAGTAAAGTTGCCATAATCGACACATATAAAGGTAAGGAATCTGTCTTATGGGAAAGTCACCTGC
GACATGATTAATGGTACAGATGCAGCCTCATTTCCACCTTTTTGTGAGAAAAGCCAGGTATTGCAGTTC
TTTTCTCTGATATTTGCAGGTC AATCTATGCTGTATTTGAATCCGACGTTAATCTGAAAGGAATCCCT
GTGTATAGATTTGTTCTTCCATCCAAGGCTTTGCCCTCCAGTTGAAAACCCAGACAACCTATGTTTC
TGCACAGAAAAAATATCTCAAAAAATGTACATCATATGGTGTGCTAGACATCAGCAAAATGCAAAAGAA
GGGAGACCTGTGTACATTTCACTTCTCATTTCTGTATGCAAGTCCCTGATGTTTTCAGAACCATTGAT
GGATTAACCCCAAATGAAGAAGAAACATAGGACATACTTGGATATGAACCTATAACTGGATTTCACTTTA
CAATTTGCAAAACGGCTGCAGGTC AACTATTGGTCAAGCCATCGAAAAAATTC AAGTATTAAGAAT
CTGAAGAGGAAC TATATTGTGCTATTTCTTTGGCTTAATGAGACTGGGACCATTGGTGTATGAGAAGGCA
AACATGTTCAAGTCAAGTAACTGGAAAAATAACCTCCTTGGCCTGATAGAAATGATCTTACTCAGT
TTGGTGTGGTGATGTTTGGCTTTTATGATTTCAATTTGTCATATTGTGCATGCAGATCGAAAAAATAAATAA
GTAAGTATGTACCAAAAAATATTGCTTCAATAATATAGCTTATATATTACTGTTTTCACTTTATCAA
AGAGAAGTTACATATTAGGCCATATATTTCTAGACATGTCTAGCCACTGATCATTTTAAATATAGG
TAAATAAACCTATAAATATTATCACGCAGATCACTAAAGTATATCTTTAATCTGGGAGAAATGAGATA
AAAGATGTACTTGTGACCATTGTAACAATAGCACAAATAAAGCACTTGTGCCAAAGTTGTCCAAAAA
(SEQ ID NO: 5)

5

Variante 3 del transcritpo de CD36

CTTTCAATTCCTCTGGCAACAAACCACACACTGGGATCTGACACTGTAGAGTGCTTTCICTTCTCTTTT
TTTGGGGGGGGAGGGGGTGTGGTTGCATATTTAACTCTCACGCATTTATGTACTGAGGACTGCAGTG
TAGGACTTTCTGCAGAATACCATTTGATCCTATTAAGAATTGCCAAATGTTGGAGCATTTGATTGAA
AAATCCTTCTTAGCCATTTTAAAGATAGCTTTCCAATGATTAGACGAATTGATTCTTCTGTGACTCAT
CAGTTCAATTTCTGTAAAATTCATGTCTTGCTGTTGATTTGTGAATAAGAACCAGAGCTTGTAGAAACC
ACTTTAATCATATCCAGGAGTTTGCAAGAAACAGGTGCTTAACTAATTCACCTCCTGAACAAGAAAA
ATGGGCTGTGACCGGAACCTGTGGGCTCATCGCTGGGCTGTCAATGGTGTGCTCCTGGCTGTGTTTGA
GGTATTCTAATGCCAGTTGGAGACCTGCTTATCCAGAAGACAATTA AAAAGCAAGTTGCTCCTCGAAGAA
GGTACAATTTGCTTTTAAAAATGGGTTAAAAACAGGCACAGAAGTTTACAGACAGTTTGGATCTTTGAT
GTGCAAAATCCACAGGAAGTGATGATGAACAGCAGCAACATTCAAGTTAAGCAAAGAGGTCCTTATACG
TACAGAGTTTCGTTTTCTAGCCAAGGAAAAATGTAACCCAGGACGCTGAGGACAACACAGTCTCTTTCTG
CAGCCCAATGGTGCCATCTTCAACCTTCACATCAGTTGGAACAGAGGCTGACAACCTTCACAGTTCTC
AATCTGGCTGTGGCAGCTGCATCCCATATCTATCAAAATCAATTTGTTCAAATGATCCTCAATTCACCT
ATTAACAAGTCAAAATCTTCTATGTTTCCAGTCAGAACCTTTGAGAGAAGTGTATGGGGCTATAGGGAT
CCATTTTGTAGTTTGGTCCGTACCCTGTTACTACCACAGTTGGTCTGTTTTATCCTTACAACAATACT
GCAGATGGAGTTTATAAAGTTTCAATGGAAAAGATAACATAAGTAAAGTTGCCATAATCGACACATAT
AAAGGTA AAAAGGAATCTGTCTTATTGGGAAAAGTCACTGCGACATGATTAATGGTACAGATGCAGCCTCA
TTTCCACCTTTTGTGAGAAAAGCCAGGTATTGCAGTTCTTTCTCTGATATTTGCAGGTCAATCTAT
GCTGATTTTGAATCCGACGTTAATCTGAAGGAATCCCTGTGTATAGATTTGTTCTTCCATCCAAGGCC
TTTGCCTCTCCAGTTGAAAACCCAGACAACCTATTGTTTCTGCACAGAAAAAATATCTCAAAAAATGT
ACATCATATGGTGTGCTAGACATCAGCAAAATGCAAGAAGGGAGACCTGTGTACATTTCACTTCTCAT
TTTCTGTATGCAAGTCTGTATGTTTTCAGAACCTATTGATGGATTAACCCCAAATGAAGAAGAACATAGG
ACATACTGGATATTGAACCTATAACTGGATTCACTTTACAATTTGCAAAACGGCTGCAGGTCAACCTA
TTGGTCAAGCCATCAGAAAAAATTC AAGTATTAAGAATCTGAAGAGGAAC TATATTGTGCTTATCTT
TGGCTTAATGAGACTGGGACCATTGGTGTATGAGAAGGCAACATGTTCCAGAAAGTCAAGTAACTGGAAAA
ATAAACCTCCTTGGCCTGATAGAAATGATCTTACTCAGTGTGGTGTGGTGTGATGTTTGTGCTTTTATG
ATTTCAATATTGTGCATGCAGATCGAAAAAATAAATAAAGTAAAGTATGTACCAAAAAATATTGCTTCAA
TAATATTAGCTTATATATTACTTGTTTTCACTTTATCAAAGAGAAGTTACATATTAGGCCATATATATT

10

TCTAGACATGTCTAGCCACTGATCATTTTTAAATATAGGTAATAAACCTATAAATATTATCACGCAGA
TCACTAAAGTATATCTTTAATCTGGGAGAAATGAGATAAAAGATGTACTTGTGACCATTGTAACAATA
GCACAAATAAAGCACTTGTGCCAAAGTTGTCCAAAAA (SEQ ID NO: 6)

Variante 4 del transcritpo de CD36

AAGTTGCTGAGACAAGGAAGAGAGATGAGGAACCCAGAGCTTGTAGAAACCACTTTAATCATATCCAGG
 AGTTTGCAGAAACAGGTGCTTAACACTAATTCACCTCCTGAACAAGAAAAATGGGCTGTGACCGGAAC
 TGTGGGCTCATCGCTGGGGCTGTCATTGGTGCTGTCTGGCTGTGTTGGAGGTATTCTAATGCCAGTT
 GGAGACCTGCTTATCCAGAAGCAATTTAAAAAGCAAGTTGTCCTCGAAGAAGGTACAATTGCTTTTAAA
 AATTGGGTAAAAACAGGCACAGAAAGTTTACAGACAGTTTGGATCTTTGATGTGCAAAAATCCACAGGAA
 GTGATGATGAACAGCAGCAACATTCAAGTTAAGCAAAAGAGGTCCTTATACGTACAGAGTTTCTTTTCTA
 GCCAAGGAAAAATGTAACCCAGGACGCTGAGGACAACACAGTCTCTTTCCCTGCAGCCCAATGGTGCCATC
 TTCGAACCTTCACTATCAGTTGGAACAGAGGCTGACAACCTTACAGTTTCTCAATCTGGCTGTGGCAGCT
 GCATCCCATACTATCAAAAATCAATTTGTTCAAATGATCCTCAATTCACCTATTAACAAGTCAAAAATCT
 TCTATGTTCCAAGTCAGAACTTTGAGAGAAGTGTATGGGGCTATAGGGATCCATTTTIGAGTTGGTT
 CCGTACCCTGTTACTACCACAGTTGGTCTGTTTTATCCTTACAACAATACTGCAGATGGAGTTTATAAA
 GTTTTCAATGGAAAAGATAACATAAGTAAAGTTGCCATAATCGACACATAAAAGGTAAAAGGAATCTG
 TCCTATTGGGAAAGTCACTGCGACATGATTAATGGTACAGATGCAGCCTCATTTCCACCTTTTGTGAG
 AAAAGCCAGGTATTGCAGTTCTTTCTTCTGATATTGTCAGGTCAATCTAAGCTGTATTGAAATCCGAC
 GTTAATCTGAAAGGAATCCCTGTGTATAGATTTGTTCTTCCATCCAAGGCCTTTGCCCTCCAGTTGAA
 AACCCAGACAACCTATTGTTTCTGCACAGAAAAAATTATCTCAAAAATTTGATCATATATGGTGTGCTA
 GACATCAGCAAAATGCAAGAAGGGAGACCTGTGTACATTTCACTTCTCTATTTTCTGTATGCAAGTCTT
 GATGTTTCCAGAACCTATTGATGGATTAACCCAAATGAAGAAGAACATAGGACATACTTGGATATTGAA
 CCTATAAAGTGGATTCACTTTACAATTTGCAAAACGGCTGCAGGTCAACCTATTGGTCAAGCCATCAGAA
 AAAATTCAGTATTAAGAATCTGAAGAGGAAGTATATGTGCTTATTTGGCTTAATGAGACTGGG
 ACCATTGGTGATGAGAAGGCAACATGTTTCAAGAAGTCAAGTAACTGGAAAAATAAACCTCCTTGGCCTG
 ATAGAAATGATCTTACTCAGTGTGGTGTGGTGTGTTTGTGCTTTTATGATTTTCAATTTGTGCATGC
 AGATCGAAAAAATAAAAATAAGTAAAGTATGTACCAAAAAATATTGCTTCAATAATATTAGCTTATATAT
 TACTTGTTTTCACTTTATCAAAGAGAAGTTACATATTAGCCATATATATTTCTAGACATGCTTAGCCA
 CTGATCATTTTAAATATAGGTAATAAACCTATAAATATTATCACGCAGATCACTAAAGTATATCTTT
 AATTCTGGGAGAAATGAGATAAAAAGATGTACTTGTGACCATTGTAACAATAGCACAAAATAAAGCACTTG
 TGCCAAAGTTGTCCAAAAA (SEQ ID NO: 7)

Variante 5 del transcripto CD36

5

ATGACATTATAGTTCTGCCACTGGTAGGCATTAGAAGCAAGAAAAGGGAGACGGACCGAGGAAGCCAC
 TTTGGTGAACAACAAAAAGAAAGCATTGTTTATTTAGAACGGGCAAAATGATACGTTTCAGTGGGTGTT
 TTCTTTGTACTTTGATCTTTTTGTACTGATATTTAAGCTTCTGTTTTATGATCTCTTTCTAATGATAGA
 ACCAGAGCTTGTAGAAACCACTTTAATCATATCCAGGAGTTTGAAGAAGCAGGTGCTTAACACTAATT
 CACCTCCTGAACAAGAAAAATGGGCTGTGACCGGAAGTGTGGGCTCATCGCTGGGGCTGTCTTGGTGC
 TGTCTGGCTGTGTTGGAGGTATTCTAATGCCAGTTGGAGACCTGCTTATCCAGAAGACAATTAATAAA
 GCAAGTTGCTCCTCGAAGAAGGTACAATTGCTTTTAAAAATTTGGGTTAAAAACAGGCACAGAAGTTTACAG
 ACAGTTTTGGATCTTTGATGTGCAAAATCCACAGGAAGTGTGATGAAACAGCAGCAACATTCAGTTAA
 GCAAAGAGGTCCTTATACGTACAGAGTTTCGTTTTCTAGCCAAGGAAAAATGTAACCCAGGACGCTGAGGA
 CAACACAGTCTCTTTCTGTCAGCCCAATGGTCCATCTCGAACCTTCACTATCAGTTGGAACAGAGGC
 TGACAACCTTACAGTTCTCAATCTGGCTGTGGCAGCTGCATCCCATATCTATCAAAAATCAATTTGTTCA
 AATGATCCTCAATTCACTTATTAACAAGTCAAAAATCTTCTATGTTCCAAGTCAGAAGTTTGGAGAACT
 GTTATGGGGCTATAGGGATCCATTTTGGAGTTGGTTCCGTACCCTGTTACTACCACAGTTGGTCTGTT
 TTATCCTTACAACAATACTGCAGATGGAGTTTATAAAGTTTCAATGGAAAAGATAACATAAGTAAAGT
 TGCCATAATCGACACATATAAAGGTAAAAGGAATCTGTCTTATTGGGAAAAGTCACTGCCACATGATTA
 TGGTACAGATGCAGCCTCATTTCCACCTTTTGTGAGAAAAGCCAGGTATTGCAGTTCTTTTCTTCTGA
 TATTTGCAGGTCAATCTAAGCTGATTTGAAATCCGACGTTAATCTGAAAGGAATCCCTGTGTATAGATT
 TGTTCTTCCATCCAAGGCCTTTGCCTCTCCAGTTGAAAACCCAGACAACCTATTGTTTCTGCACAGAAA
 AATTATCTCAAAAATGTACATCATATGGTGTGCTAGACATCAGCAAAATGCAAGAAGGGAGACCTGT
 GTACATTTCACTTCCATCTTCTGTATGCAAGTCTGATGTTTCAAGAACCTATTGATGGATTAAACCC

AAATGAAGAAGAACATAGGACATACTTGGATATTGAACCTATAACTGGATTCACTTTACAATTTGCAAA
 ACGGCTGCAGGTCAACCTATTGGTCAAGCCATCAGAAAAAATTCAGTATTAAGAATCTGAAGAGGAA
 CTATATTGTGCTATTCTTTGGCTTAATGAGACTGGGACCATGGTGATGAGAAGGCAAAACATGTTCCAG
 AAGTCAAGTAACTGGAAAAATAAACCTCCTTGGCCTGATAGAAATGATCTTACTCAGTGTGGTGTGGT
 GATGTTTGTGCTTTTATGATTTTCAATTTGTGATGCAGATCGAAAACATAAAAATAAGTAAAGTATGTA
 CCAAAAAATATTGCTTCAATAATATTAGCTTATATATTACTTGTTTTCACTTTATCAAAGAGAAGTTAC
 ATATTAGGCCATATATATTTCTAGACATGTCTAGCCACTGATCATTTTTAAATATAGGTAATAAACCT
 ATAAATATTATCAGCAGATCACTAAAGTATCTTTAATTTCTGGGAGAAATGAGATAAAAAGATGTACT
 TGTGACCATTGTAACAATAGCACAAAATAAAGCACTTGTGCCAAAGTTGTCCAAAAA (SEQ ID NO:
 8)

10 Proteína CD36

MGCDRNCGLIAGAVIGAVLAVFVGGILMPVGDLLIQKTIKKQVVLEEGTIAFKNWVKTGTEVYRQFWIFD
 VQNPQEVMMNSSNIQVKQRGPYTYRVRFLAKENVTQDAEDNTVSFLQPNGAIFEPSSLVSGTEADNFTVL
 NLAVAAAASHIYQNQFVQMILNSLINKSKSSMFQVRTLRELLWGYRDPFLSLVPYPVTTTVGLFYPNNT
 ADGVYKVFNGKDNISKVAIIDTYKGRNLSYWESHCDMINGTDAASFPPFVEKSQVLQFFSSDICRSIY
 AVFESDVNLKGI PVYRFLPSKAFASPVENPDNYCFCTEKIIISKNCTSYGVLDISKCKEGRPVYISLPH
 FLYASPDVSEPIDGLNPNNEEHRTYLDIEPIITGFTLQFAKRLQVNLVLPSEKIQVLKLNKRNYIVPIL
 WLNETGTIGDEKANMFRSQVTGKINLLGLIEMILLSVGVVMPVAFMISYCACRSKTIK (SEQ ID NO:
 9)

Péptido Psap

- 5 La prosaposina (Psap) es la proteína precursora de la saposina compuesta por aproximadamente 524-527 aminoácidos que incluye un péptido señal de 16 aminoácidos. El polipéptido precursor de longitud completa se somete a glicosilación y modificación cotraduccional en el retículo endoplasmático y el sistema de Golgi para producir una proteína precursora de 70-72 kDa. Después del transporte al lisosoma, la catepsina D participa en su procesamiento proteolítico para producir formas moleculares intermedias de 35 a 53 kDa y luego a una glicoproteína de 13 kDa y finalmente a las formas maduras parcialmente glicosiladas de 8-11 kDa de moléculas de saposina individuales (O' Brien J.S. y Kishimoto Y, The FASEB J., 5: 301-8, 1991; Kishimoto Y. et al., J. Lipid Res. 33: 1255-67, 1992). La prosaposina se procesa en 4 productos de escisión: Saposinas A, B, C y D. Las secuencias de aminoácidos de las isoformas A, B y C de la preproteína Psap y la secuencia de aminoácidos del producto de escisión saposina A se encuentran a continuación:

- 15 Isoforma A de la preproteína Psap

MYALFLLASLLGAALAGPVLGLKECTRGSAVWCQNVKTASDCGAVKHCLQTVWNK
 PTVKSLPCDICKDVVTAAGDMLKDNATEEEILVYLEKTCDWLPKPNMSASCKEIVDSY
 LPVILDIIKEMSRPGEVCSALNLCESLQKHLAELNHQKQLESNKIPELDMTEVVAPFM
 ANIPLLLYPQDGRSKPQPKDNGDVCQDCIQMVTDIQTAVRTNSTFVQALVEHVKEEC
 DRLGPGMADICKNYISQYSEIAIQMMMHHMQPKEICALVGFCDEVKEMPMQTLVPAKV
 ASKNVIPALELVEPIKKHEVPAKSDVYCEVCEFLVKEVTKLIDNNKTEKEILDAFDKM
 CSKLPKSLSEECQEVVDTYGSSILSILLEEVSPELVCSMLHLCSGTRLPALT VHVTQPKD
 GGFCEVCKKLVGYLDRNLEKNSTKQEILAALEKGCFLPDYPYQKQCDQFVAEYEPVLI
 EILVEVMDPSFVCLKIGACPSAHKPLLGTCKIWIWGPSYWCQNTETAQAQCNAVEHCKR
 HVWN (SEQ ID NO: 10)

- 20 Isoforma B de la preproteína Psap

MYALFLLASLLGAALAGPVLGLKECTRGSAVWCQNVKTASDCGAVKHCLQTVWNK
 PTVKSLPCDICKDVVTAAGDMLKDNATEEEILVYLEKTCDWLPKPNMSASCKEIVDSY
 LPVILDIIKEMSRPGEVCSALNLCESLQKHLAELNHQKQLESNKIPELDMTEVVAPFM
 ANIPLLLYPQDGRSKPQPKDNGDVCQDCIQMVTDIQTAVRTNSTFVQALVEHVKEEC
 DRLGPGMADICKNYISQYSEIAIQMMMHHMQDQPKKEICALVGFCDEVKEMPMQTLVP
 AKVASKNVIPALELVEPIKKHEVPAKSDVYCEVCEFLVKEVTKLIDNNKTEKEILDAFD
 KMCSKLPKSLSEECQEVVDTYGSSILSILLEEVSPELVCSMLHLCSGTRLPALT VHVTQ
 PKDGGFCEVCKKLVGYLDRNLEKNSTKQEILAALEKGCFLPDYPYQKQCDQFVAEYE
 PVLEILVEVMDPSFVCLKIGACPSAHKPLLGTCKIWIWGPSYWCQNTETAQAQCNAVEH
 CKRHVWN (SEQ ID NO: 11)

- 25 Isoforma C de la preproteína Psap

MYALFLLASLLGAALAGPVLGLKECTRGSAVWCQNVKTASDCGAVKHCLQTVWNK
 PTVKSLPCDICKDVVTAAGDMLKDNATEEEILVYLEKTCDWLPKPNMSASCKEIVDSY
 LPVILDIIKGEMSRPGEVCSALNLCESLQKHLAELNHQKQLESNKIPELDMTEVVAPFM
 ANIPLLLYPQDGRSKPQPKDNGDVCQDCIQMVTDIQTAVRTNSTFVQALVEHVKEEC
 DRLGPGMADICKNYISQYSEIAIQMMMMDQQPKEICALVGFCDEVKEMPMQTLVPA
 KVASKNVIPALELVEPIKKHEVPAKSDVYCEVCEFLVKEVTKLIDNNKTEKEILDAFDK
 MCSKLPKSLSEECQEVVDTYGSSILSILLEEVSPELVCSMLHLCSGTRLPALTVHVTQP
 KDGGFCEVCKKLVGYLDRNLEKNSTKQEILAALEKGCFLPDYPYQKQCDQFVAEYEP
 VLIEILVEVMDPSFVCLKIGACPSAHKPLLGTKECIWGPSYWCQNTETAQCNAVEHC
 KRHVWN (SEQ ID NO: 12)

saposina A

SLPCDICKDVVTAAGDMLKDNATEEEILVYLEKTCDWLPKPNMSASCKEIVDSYLPVI
 5 L DIIKGEMSRPGEVCSALNLCES (SEQ ID NO: 13)

Los aspectos de la divulgación se refieren a un péptido Psap y sus usos. Los péptidos Psap comprenden secuencias que se derivaron originalmente de fragmentos de saposina A. Se demostró previamente que los fragmentos de saposina A que constan de tan solo 4 aminoácidos, y variantes de estos fragmentos, tenían actividad antiangiogénica y anticancerígena. Los péptidos Psap y los métodos para fabricar péptidos Psap son conocidos en la técnica (véanse, por ejemplo, las publicaciones PCT WO2009002931 y WO/2011/084685; la solicitud PCT, PCT/US2012/71424, publicada como la publicación PCT WO/2013/096868, y las solicitudes de patente de los Estados Unidos 12/640.788 y 13/516.511).

En algunos casos, un péptido Psap comprende la secuencia de aminoácidos CDWLPK (SEQ ID NO: 1), DWLPK (SEQ ID NO: 2) o DWLP (SEQ ID NO: 3), o una variante de sustitución de aminoácidos de las mismas, en la que la sustitución de aminoácidos es:

- a) Tirosina (Y) por triptófano (W);
- b) una sustitución de aminoácido por leucina (L) seleccionada entre valina (V), alanina (A) o glicina (G), o un aminoácido no canónico de tamaño similar, o un derivado del mismo;
- c) Arginina (R) por lisina (K);
- d) un isómero D de ácido aspártico (D) por un isómero L de ácido aspártico (D) y/o un isómero D de leucina (L) por un isómero L de leucina (L);
- e) un isómero D de triptófano (W) por un isómero L de triptófano (W) y/o un isómero D de prolina (P) por un isómero L de prolina (P); o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un péptido Psap comprende la secuencia de aminoácidos CDWLPK (SEQ ID NO: 1), DWLPK (SEQ ID NO: 2) o DWLP (SEQ ID NO: 3).

En algunas realizaciones, el péptido Psap es 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 o más aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el péptido Psap es 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 300, 400, 500 o menos aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el péptido Psap es 4-500, 4-400, 4-300, 4-200, 4-100, 4-90, 4-80, 4-70, 4-60, 4-50, 4-40, 4-30, 4-25, 4-20, 5-500, 5-400, 5-300, 5-200, 5-100, 5-90, 5-80, 5-70, 5-60, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 6-500, 6-400, 6-300, 6-200, 6-100, 6-90, 6-80, 6-70, 6-60, 6-50, 6-40, 6-30, 6-25 o 6-20 aminoácidos de longitud.

Debe entenderse que los aminoácidos que flanquean CDWLPK (SEQ ID NO: 1), DWLPK (SEQ ID NO: 2) o DWLP (SEQ ID NO: 3) pueden ser los aminoácidos flanqueantes naturales presentes en saposina A o prosaposina (por ejemplo, LEKTCDWLPKPNMS (SEQ ID NO: 14), los aminoácidos subrayados son los aminoácidos que flanquean naturalmente la secuencia DWLP (SEQ ID NO: 3) en saposina A). Por consiguiente, en algunas realizaciones, el péptido Psap comprende la secuencia de aminoácidos DWLPKPNMS (SEQ ID NO: 15), CDWLPKPNM (SEQ ID NO: 16), TCDWLPKPN (SEQ ID NO: 17), KTCDWLPKPN (SEQ ID NO: 18), EKTCDWLPKPN (SEQ ID NO: 19), LEKTCDWLPKPN (SEQ ID NO: 20) o una variante de sustitución de aminoácidos del mismo en el que la sustitución ocurre en CDWLPK (SEQ ID NO: 1), DWLPK (SEQ ID NO: 2) o DWLP (SEQ ID NO: 3). Otros ejemplos de péptidos Psap incluyen, sin limitación, DWLPKPNMS (SEQ ID NO: 21), CDWLPKPNM (SEQ ID NO: 22), TCDWLPKPN (SEQ ID NO: 23), KTCDWLPKPN (SEQ ID NO: 24), EKTCDWLPKPN (SEQ ID NO: 25) y LEKTCDWLPKPN (SEQ ID NO: 26). Otros ejemplos de péptidos Psap incluyen, sin limitación, DWLPKPNM (SEQ ID NO: 27), CDWLPKPN (SEQ ID NO: 28), TCDWLPKPN (SEQ ID NO: 29), KTCDWLPKPN (SEQ ID NO: 30), EKTCDWLPKPN (SEQ ID NO: 31), DWLPKPN (SEQ ID NO: 32), CDWLPKPN (SEQ ID NO: 33), TCDWLPKPN (SEQ ID NO: 34), KTCDWLPKPN (SEQ ID NO: 35), DWLPKPN (SEQ ID NO: 36),

CDWLPK (SEQ ID NO: 1), TCDWLP (SEQ ID NO: 37), DWLPK (SEQ ID NO: 2), CDWLP (SEQ ID NO: 38) y DWLP (SEQ ID NO: 3).

También debe entenderse que los aminoácidos que flanquean CDWLPK (SEQ ID NO: 1), DWLPK (SEQ ID NO: 2) o DWLP (SEQ ID NO: 3) no necesitan ser los aminoácidos flanqueantes naturales presentes en saposina A o prosaposina, pero puede ser cualquier aminoácido. Por lo tanto, un péptido Psap puede incluir cualquier número e identidad de aminoácidos flanqueantes. En algunas realizaciones, los aminoácidos flanqueantes pueden comprender un anticuerpo o dominio Fc de anticuerpo, transferrina sérica o porciones de la misma, albúmina o transtiretina (véase, por ejemplo, G. M. Subramanian, (2007), *Nature Biotechnology* 25, 1411-141).

Los péptidos Psap se pueden sintetizar usando cualquier método conocido en la técnica. Los ejemplos de métodos de síntesis incluyen, pero no se limitan a, síntesis recombinante, síntesis en fase líquida, síntesis en fase sólida, ligación química (véase, por ejemplo, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, J. Sambrook, et al., Eds., Tercera edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York, 2001; *Current Protocols in Molecular Biology*, F.M. Ausubel, et al., Eds., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; Schnolzer, M.A., P.; Jones, A.; Alewood, D.; Kent, SBH (2007). "In Situ Neutralization in Boc-chemistry Solid Phase Peptide Synthesis". *Int. J. Peptide Res. Therap.* 13(1-2): 31-44; Albericio, F. (2000). *Solid-Phase Synthesis: A Practical Guide* (1 ed.). Boca Raton: CRC Press; página 848; y Nilsson BL, Soellner MB, Raines RT (2005). "Chemical Synthesis of Proteins". *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 34: 91-118; y las patentes de los Estados Unidos Nos. 4.749.742, 4.794.150, 5.552.471, 5.637.719, 6.001.966, 7.038.103, 7.094.943, 7.176.282 y 7.645.858).

En algunas realizaciones, el péptido Psap puede modificarse, por ejemplo, mediante oligomerización o polimerización (por ejemplo, dímeros, trímeros, multímeros, etc.), modificaciones de residuos de aminoácidos o estructura peptídica, entrecruzamiento, ciclación, conjugación, pegilación, glicosilación, acetilación, fosforilación, fusión con secuencias de aminoácidos heterólogos adicionales (por ejemplo, un anticuerpo o dominio Fc de anticuerpo, transferrina sérica o porciones de la misma, albúmina o transtiretina), u otras modificaciones que alteren sustancialmente la estabilidad, solubilidad, u otras propiedades del péptido al tiempo que retiene o potencia sustancialmente la actividad terapéutica. La conjugación puede ser, por ejemplo, a un polímero. Los polímeros adecuados incluyen, por ejemplo, polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, poliaminoácidos, anhídrido divinil éter maleico, N-(2-hidroxipropil)-metacrilamida, dextrano, derivados de dextrano que incluyen sulfato de dextrano, polipropilenglicol, polioli polioxiethylado, heparina, fragmentos de heparina, polisacáridos, celulosa y derivados de celulosa, incluyendo metilcelulosa y carboximetilcelulosa, almidón y derivados de almidón, polialquilenglicol y sus derivados, copolímeros de polialquilenglicoles y sus derivados, polivinil etil éteres y α, β -poli[(2-hidroxietil)-DL-raspartarnida y similares, o mezclas de los mismos. La conjugación puede realizarse a través de un enlazador, por ejemplo, un péptido o un enlazador químico. Los métodos de modificación de péptidos son bien conocidos en la técnica (véanse, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nos. 5.180.816, 5.596.078, 5.990.273, 5.766.897, 5.856.456, 6.423.685, 6.884.780, 7.610.156, 7.256.258, 7.589.170 y 7.022.673, y la publicación PCT WO 2010/0146).

En algunas realizaciones, el péptido Psap es un péptido cíclico. Los péptidos cíclicos son cadenas polipeptídicas cuyos extremos amino y carboxilo están unidos por un enlace peptídico u otro enlace covalente, formando una cadena circular. En una realización, el péptido contiene residuos de aminoácidos de cisteína en el terminal amino y carboxilo. Las cisteínas facilitan la formación de enlaces disulfuro S-S. En una realización, el péptido contiene residuos de aminoácidos de cisteína adicionales, en los que los residuos de aminoácidos de cisteína están cerca de los extremos pero no necesariamente en el puro extremo. En algunas realizaciones, los residuos de aminoácidos de cisteína están dentro de los cinco residuos de aminoácidos de los extremos del péptido. Los métodos de diseño y síntesis de péptidos cíclicos son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en las patentes de los Estados Unidos Nos. 5.596.078; 5.990.273; 7.589.170 y la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 20080287649.

En algunas realizaciones, el péptido Psap se modifica funcionalmente para mejorar la estabilidad. En algunas realizaciones, el péptido Psap comprende un grupo acetilo en el terminal N y/o un grupo amida en el terminal C. En algunas realizaciones, el péptido Psap comprende un grupo acetilo en el terminal N y un grupo amida en el terminal C. En algunas realizaciones, el péptido Psap es Ac-dWIP-Amida o Ac-DWLP-Amida (Ac = grupo acetilo, D minúscula y L indican D-aminoácidos, SEQ ID NO: 39 y 40, respectivamente). En algunas realizaciones, las modificaciones químicas del péptido Psap incluyen, pero no se limitan a la inclusión de, grupos alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcocarbonilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, amino, alquilamino, aminoalquilo, dialquilamino, aminodialquilo, halógeno, heteroátomo, carbociclo, carbociclilo, carbociclo, carbocíclico arilo, aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterociclilo, heterocíclico, heteroarilo y/o alifático.

Los péptidos Psap también abarcan peptidomiméticos (por ejemplo, péptidos D, péptidos β y peptoides). Los peptidomiméticos utilizados pueden abarcar toda la longitud del péptido Psap, o solo una porción del péptido Psap. Los peptidomiméticos pueden incluir, por ejemplo, D-aminoácidos, enlaces amida reducidos para la estructura del péptido y enlaces no peptídicos para unir las cadenas laterales, pirrolinona y miméticos de azúcar. El diseño y la síntesis de miméticos de péptidos con estructura de azúcar están descritos por Hirschmann et al., (*J. Med. Chem.*, 1996, 36, 2441-2448).

Además, también se describen peptidomiméticos basados en pirrolinona (véase, por ejemplo, Smith et al., *J. Am.*

Chem. Soc. 2000, 122, 11037-11038).

En algunas realizaciones, el péptido Psap está en forma de un peptoide (patente de los Estados Unidos No. 5.811.387; Simon et al., Proceedings of the National Academy of Sciences USA, (1992), 89(20), 9367-9371). En algunas realizaciones, los peptoides son glicinas poli-N sustituidas. En los peptoides, la cadena lateral está conectada al nitrógeno de la estructura del péptido, en lugar del carbono α como en los péptidos. En algunas realizaciones, el peptoide contiene unidades de monómero nitroaromático (Fowler et al., J Org Chem. 20 de febrero de 2009; 74(4): 1440-9). En algunas realizaciones, el peptoide sustituido en N con cadenas laterales aromáticas alfa-quirales (Gorske et al., J Am Chem Soc. 8 de noviembre de 2006; 128(44): 14378-87) en uno o más residuos. En algunas realizaciones, el péptido Psap comprende una región peptoide (es decir, que contiene una o más cadenas laterales conectadas al nitrógeno de la estructura del péptido) y una región peptídica (es decir, que contiene una o más cadenas laterales conectadas al carbono α).

Sustituciones de aminoácidos de Psap

En algunos casos, un péptido Psap comprende una variante de sustitución de aminoácidos de CDWLPK (SEQ ID NO: 1), DWLPK (SEQ ID NO: 2) o DWLP (SEQ ID NO: 3), en la que la sustitución de aminoácidos es:

- a) Tirosina (Y) por triptófano (W);
- b) una sustitución de aminoácido por leucina (L) seleccionada entre valina (V), alanina (A) o glicina (G), o un aminoácido no canónico de tamaño similar, o un derivado del mismo;
- c) Arginina (R) por lisina (K);
- d) un isómero D de ácido aspártico (D) por un isómero L de ácido aspártico (D) y/o un isómero D de leucina (L) por un isómero L de leucina (L);
- e) un isómero D de triptófano (W) por un isómero L de triptófano (W) y/o un isómero D de prolina (P) por un isómero L de prolina (P); o combinaciones de los mismos.

Las sustituciones conservadoras de aminoácidos pueden ser la sustitución de un residuo de aminoácido por un residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral con una carga, tamaño, polaridad, hidrofobicidad similar o combinación de los mismos. En la técnica se han definido familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales con cargas similares. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares ramificadas (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales beta ramificadas (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina).

Las sustituciones conservadoras de aminoácidos normalmente no cambian la estructura general del péptido y/o el tipo de cadenas laterales de aminoácidos disponibles para formar enlaces de van der Waals con un compañero de unión. En algunas realizaciones, una sustitución conservadora de leucina es valina. En algunas realizaciones, una sustitución conservadora de leucina es valina o alanina.

En algunas realizaciones, se contemplan sustituciones conservadoras o no conservadoras de leucina. En algunos casos, la sustitución de leucina es valina, glicina o alanina. En algunos casos, una sustitución de leucina es glicina. En algunos casos, una sustitución de leucina es glicina o valina. En algunas realizaciones, la sustitución de aminoácidos es una tirosina (Y) por un triptófano (W).

Los ejemplos de variantes de sustitución de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, DWAP (SEQ ID NO: 41), DYLPK (SEQ ID NO: 42), DWVPK (SEQ ID NO: 43), DWLPR (SEQ ID NO: 44), DWAPK (SEQ ID NO: 45) y DYLP (SEQ ID NO: 46).

También se contempla en este documento la sustitución con un aminoácido no canónico. En algunas realizaciones, la leucina se sustituye por un aminoácido no canónico. En algunos casos, el aminoácido no canónico que sustituye a la leucina tiene un tamaño similar al de la leucina, la valina, la alanina o la glicina. Ejemplos de aminoácidos no canónicos incluyen azidoalanina, azidohomoalanina, azidonorvalina, azidonorleucina, azidonorvalina, homoalilglicina, homoproparglicina, norvalina, norleucina, cis-crotilglicina, trans-crotilglicina, ácido 2-aminoheptanoico, 2-butilglicina, alilglicina, 3-(1-naftil)alanina, 3-(2-naftil)alanina, p-etinil-fenilalanina, p-propargil-oxi-fenilalanina, m-etinil-fenilalanina, 3-(6-cloroindolil)alanina, 3-(6-bromoindolil)alanina, 3-(5-bromoindolil)alanina, azidohomoalanina, homopropargilglicina, p-clorofenilalanina, ácido α -aminocaprílico, metilvalina, metileucina o sarcosina. En algunas realizaciones, la leucina se sustituye con un aminoácido no canónico seleccionado entre metilvalina, metileucina o sarcosina. Los aminoácidos no canónicos y los métodos de síntesis de los mismos son bien conocidos en la técnica (véanse, por ejemplo, las publicaciones de patente de los Estados Unidos Nos. 2010-0247433, 2008-0214439, 2004-0053390 y 2004-0058415; publicación PCT WO 03/073238; y la patente de los Estados Unidos No. 6.586.207).

La sustitución de aminoácidos se puede lograr durante la síntesis química del péptido añadiendo el aminoácido sustituto deseado en la secuencia apropiada en el proceso de síntesis. Alternativamente, se pueden utilizar métodos

de biología molecular. Las sustituciones no conservadoras también se incluyen en la medida en que retienen sustancialmente las actividades de los péptidos descritos en el presente documento.

Como se describió previamente, los péptidos Psap que comprenden CDWLPK (SEQ ID NO: 1), DWLPK (SEQ ID NO: 2) o DWLP (SEQ ID NO: 3) que tienen sustituciones de D-aminoácidos también mostraron tener una actividad terapéutica deseada (véase la solicitud PCT, PCT/US2012/71424, publicada como la publicación PCT WO/2013/096868). Como tales, las variantes de sustitución de aminoácidos resultantes de la sustitución de uno o más D-aminoácidos por el L-aminoácido similar se contemplan en el presente documento. En algunas realizaciones, está presente una sustitución de D-aminoácido. En algunas realizaciones, están presentes 2 o más sustituciones de D-aminoácidos. En algunas realizaciones, están presentes 3, 4 o 5 sustituciones de D-aminoácidos. En algunas realizaciones, las sustituciones de D-aminoácidos están espaciadas uniformemente, por ejemplo, cada aminoácido de por medio, de los 4-6 mer. En algunas realizaciones, la sustitución de D-aminoácido es por triptófano (W) y/o prolina (P). En algunas realizaciones, la sustitución de D-aminoácido es por ácido aspártico (D) y/o leucina (L). La convención L y D para la configuración de aminoácidos no se refiere a la actividad óptica del aminoácido en sí, sino más bien a la actividad óptica del isómero del gliceraldehído a partir del cual ese aminoácido puede, en teoría, sintetizarse (el D-gliceraldehído es dextrorrotatorio); L-gliceraldehído es levógiro). Los ejemplos de sustituciones de D-aminoácidos incluyen dWIP y DwLp (d minúscula y L indican D-aminoácidos, SEQ ID NO: 47 y 48, respectivamente).

Ensayo

Los ejemplos de la divulgación se relacionan con la realización de un ensayo para determinar un nivel de CD36 en una muestra. Se puede usar cualquier ensayo conocido en la técnica para medir un nivel de CD36 (véase, por ejemplo, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, J. Sambrook, et al., Eds., Tercera edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York, 2001, *Current Protocols in Molecular Biology*, FM Ausubel, et al., Eds., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. La tecnología de microarreglos se describe en *Microarray Methods and Protocols*, R. Matson, CRC Press, 2009, o *Current Protocols in Molecular Biology*, FM Ausubel, et al., eds., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York). El nivel de CD36 puede ser un nivel de ARNm y/o un nivel de proteína. En algunas realizaciones, el nivel de CD36 es un nivel de proteína. Los ensayos para detectar ARNm de CD36 incluyen, entre otros, análisis de transferencia Northern, RT-PCR, tecnología de secuenciación, hibridación in situ de ARN (utilizando, por ejemplo, sondas de ADN o ARN para hibridar con moléculas de ARN presentes en la muestra), RT-PCR in situ (por ejemplo, como se describe en Nuovo GJ, et al. *Am J Surg Pathol*. 1993, 17: 683-90; Komminoth P, et al. *Pathol Res Pract*. 1994, 190: 1017-25), y microarreglos de oligonucleótidos (por ejemplo, mediante hibridación de secuencias de polinucleótidos derivadas de una muestra con oligonucleótidos unidos a una superficie sólida (por ejemplo, una oblea de vidrio) con ubicaciones direccionables, tales como una micromatriz Affymetrix (Affymetrix®, Santa Clara, CA)). Los métodos para diseñar parejas de unión de ácidos nucleicos, tales como sondas, son bien conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, las parejas de unión de ácido nucleico se unen a una parte o una secuencia de ácido nucleico completa de CD36, siendo la secuencia identificable con las secuencias de CD36 proporcionadas en el presente documento.

Los ensayos para detectar niveles de proteína CD36 incluyen, pero no se limitan a, inmunoensayos (también denominados en este documento como basados en inmunidad, o ensayos basados en inmunidad por ejemplo, ensayos de transferencia Western, inmunohistoquímica y ELISA), espectrometría de masas y ensayos basados en múltiples perlas. Dichos ensayos para la detección del nivel de proteínas son bien conocidos en la técnica. Pueden diseñarse parejas de unión para la detección de proteínas usando métodos conocidos en la técnica y como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, las parejas de unión a la proteína CD36, por ejemplo, los anticuerpos anti-CD36, se unen a una parte o una secuencia de aminoácidos completa de la proteína CD36. Otros ejemplos de métodos de detección y cuantificación de proteínas incluyen inmunoensayos multiplexados como se describe, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos Nos. 6.939.720 y 8.148.171, y la solicitud de patente publicada de los Estados Unidos No. 2008/0255766, y los microarreglos de proteínas como se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente publicada de los Estados Unidos No. 2009/0088329.

En algunas realizaciones, la muestra obtenida de un sujeto es una biopsia de tumor y el ensayo para detectar los niveles de proteína CD36 es un inmuno ensayo realizado en la biopsia del tumor.

Se contempla cualquier pareja de unión adecuada para CD36 para la detección de un nivel de CD36. En algunas realizaciones, la pareja de unión es cualquier molécula que se una específicamente a una proteína CD36. Como se describe en el presente documento, "se une específicamente a una proteína CD36" significa que es más probable que la molécula se una a una porción o la totalidad de una proteína CD36 que a una porción o la totalidad de una proteína que no es CD36. En algunas realizaciones, la pareja de unión es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, tal como Fab, F(ab)₂, Fv, anticuerpos de cadena sencilla, fragmentos Fab y fragmentos sFab, F(ab')₂, fragmentos Fd, scFv, o fragmentos de dAb. Los métodos para producir anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Sambrook et al, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" (2ª Ed.), Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989); Lewin, "Genes IV", Oxford University Press, Nueva York, (1990), y Roitt et al., "Immunology" (2ª Ed.), Gower Medical Publishing, Londres, Nueva York (1989), los documentos WO2006/040153, WO2006/122786 y WO2003/002609). Los compañeros de unión también incluyen otras moléculas de péptidos y aptámeros que se unen específicamente a CD36. Los métodos para producir moléculas

peptídicas y aptámeros son bien conocidos en la técnica (véanse, por ejemplo, la solicitud de patente publicada de los Estados Unidos No. 2009/0075834, las patentes de los Estados Unidos Nos. 7.435.542, 7.807.351 y 7.239.742).

Los anticuerpos CD36 disponibles comercialmente incluyen, por ejemplo, N-15, SM ϕ , L-17, ME542, H300, 185-1G2 y V-19 de Santa Cruz Biotechnology (números de catálogo sc-5522, sc-7309, sc-13572, sc-5523, sc-9154, sc-21772 y sc-7641, respectivamente), JC63.1, FA6-152 y anti-CD36 de Abcam (números de catálogo ab23680, ab17044 y ab78054, respectivamente).

En algunas realizaciones, el compañero de unión es cualquier molécula que se una específicamente a un ARNm de CD36. Como se describe en el presente documento, "se une específicamente a un ARNm de CD36" significa que es más probable que la molécula se una a una porción o la totalidad del ARNm de CD36 (por ejemplo, mediante apareamiento de bases complementarias) que a una porción o la totalidad de un ARNm que no es de CD36 u otro ácido nucleico que no es de CD36. En algunas realizaciones, el compañero de unión que se une específicamente a un ARNm de CD36 es un ácido nucleico, por ejemplo, una sonda. Pueden diseñarse compañeros de unión usando las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de CD36, que se proporcionan en el presente documento. En algunas realizaciones, un compañero de unión a CD36 puede comprender un marcador detectable, tal como un grupo enzimáticamente activo, una molécula fluorescente, un cromóforo, una molécula luminiscente, un ligando que se une específicamente o un radioisótopo. En algunas realizaciones, también se contempla un segundo compañero de unión específico para el compañero de unión de CD36, tal como un anticuerpo secundario.

Muestra

Los aspectos de la divulgación se relacionan con la determinación de un nivel de CD6 en una muestra obtenida de un sujeto. En algunas realizaciones, la muestra obtenida de un sujeto es una muestra de tumor. Como se usa en este documento, una muestra de tumor puede comprender, por ejemplo, una célula tumoral, una población de células tumorales, un fragmento de un tumor (por ejemplo, una biopsia) o un tumor completo. En algunas realizaciones, la muestra de tumor es una biopsia de tumor. En algunas realizaciones, la muestra de tumor comprende células tumorales circulantes. En algunas realizaciones, la muestra de tumor comprende ascitis. En algunas realizaciones, la muestra de tumor comprende líquido pleural. La muestra de tumor puede contener células no tumorales o tejido no tumoral (por ejemplo, una biopsia que contiene tejido normal que rodea un fragmento de tumor). En algunas realizaciones, la muestra puede ser una muestra de tejido o fluido obtenida de un sujeto. Ejemplos de muestras de fluidos son sangre, plasma, suero y orina.

Sujetos

Los ejemplos de la divulgación se refieren a sujetos, tales como sujetos humanos, con cáncer. En este documento se contempla cualquier tipo de cáncer, incluyendo, pero sin limitarse a, leucemias, linfomas, mielomas, carcinomas, carcinomas metastásicos, sarcomas, adenomas, cánceres del sistema nervioso y cánceres genitourinarios. Los ejemplos de tipos de cáncer incluyen leucemia linfoblástica aguda en adultos y niños, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con el SIDA, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitoma, carcinoma de células basales, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso, cáncer de cerebro, glioma de tronco encefálico, astrocitoma cerebeloso, glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, glioma hipotalámico, cáncer de mama, cáncer de mama masculino, adenomas bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, carcinoma de origen desconocido, linfoma del sistema nervioso central, astrocitoma cerebeloso, glioma maligno, cáncer de cuello uterino, cánceres infantiles, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer colorrectal, linfoma cutáneo de células T, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, tumores de la familia Ewing, tumor celular germinal extracraneal, tumor de células germinales extragonadales, cáncer de conductos biliares extrahepáticos, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor del estroma gastrointestinal, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadales, tumor de células germinales de ovario, tumor trofoblástico gestacional, glioma, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de hipofaringe, glioma hipotalámico y de las vías visuales, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de células renales, cáncer de laringe, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma primario del sistema nervioso central, macroglobulinemia de Waldenstrom, histiocitoma fibroso maligno, meduloblastoma, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, cáncer de cuello escamoso, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, trastornos mieloproliferativos, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer de nasofaringe, neuroblastoma, cáncer de orofaringe, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, cáncer de pituitaria, neoplasias de células plasmáticas, blastocitos de recto, cáncer de próstata, cáncer rectal, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma uterino, síndrome de Sezary, cáncer de piel no melanoma, cáncer de intestino delgado, carcinoma de células escamosas, cáncer de cuello escamoso, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición, tumores trofoblásticos, cáncer de uretra, cáncer de útero, sarcoma

de útero, cáncer de vagina, cáncer de vulva o tumor de Wilms.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemia, cáncer de páncreas, glioblastoma multiforme, astrocitoma o melanoma. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, leucemia, cáncer de páncreas, glioblastoma multiforme, astrocitoma o melanoma. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de melanoma o cáncer de pulmón.

Control y nivel de control

Los ejemplos de la divulgación se refieren a la comparación de un nivel de CD36 en una muestra con un nivel de control. En algunas realizaciones, el nivel de control es un nivel de CD36 en una célula, tejido o fluido obtenido de un sujeto sano o una población de sujetos sanos. Como se usa en este documento, un sujeto sano es un sujeto que aparentemente está libre de enfermedad y no tiene antecedentes de enfermedad, tal como cáncer.

En algunas realizaciones, el nivel de control se determina a partir de una muestra obtenida de un sujeto que tiene cáncer. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el nivel de control se obtiene del mismo sujeto del que se obtiene la muestra. En algunas realizaciones, un nivel de control es un nivel de CD36 de una célula o tejido no canceroso obtenido del sujeto que tiene el cáncer.

En algunas realizaciones, un nivel de control es un nivel de CD36 que es indetectable o por debajo de un nivel de ruido de fondo obtenido usando métodos estándar de detección (por ejemplo, transferencia Western o inmunohistoquímica).

La divulgación también implica comparar el nivel de CD36 en una muestra del sujeto con un nivel o valor predeterminado, de modo que no es necesario medir un nivel de control cada vez. El nivel o valor predeterminado puede adoptar diversas formas. Puede ser un valor de corte único, tal como una mediana o una media. Puede establecerse basándose en grupos comparativos, como cuando se sabe que un grupo definido no responde al tratamiento con un péptido Psap y se sabe que otro grupo definido responde al tratamiento con un péptido Psap. Puede ser un intervalo, por ejemplo, en el que la población analizada se divide por igual (o de manera desigual) en grupos, tal como una que no responde al tratamiento con un péptido Psap, que responde algo al tratamiento con un péptido Psap y que responde altamente al tratamiento con un péptido Psap, o en cuadrantes, el cuadrante más bajo son los sujetos sin respuesta al tratamiento con un péptido Psap y el cuadrante más alto son los sujetos con la respuesta más alta al tratamiento con una respuesta al péptido Psap.

El valor predeterminado puede depender de la población particular seleccionada. Por ejemplo, una población aparentemente sana (sin cáncer detectable y sin antecedentes de cáncer) tendrá un intervalo "normal" diferente de CD36 que una población cuyos miembros tienen cáncer pero que se sabe que no responden al tratamiento con un péptido Psap. Por consiguiente, los valores predeterminados seleccionados pueden tener en cuenta la categoría a la que pertenece un sujeto. Los expertos en la técnica pueden seleccionar intervalos y categorías apropiados sin más que experimentación rutinaria.

Ejemplos

Ejemplo 1

Métodos

Líneas celulares y células primarias

La línea celular PC3 se describió previamente (Kang et al. PNAS. 2009; 106: 12115-20). Las células PC3 se cultivaron en RPMI con FBS al 10%. Las líneas celulares de cáncer de mama humano MDA-MB-231 y MCF-7 se describieron previamente (Ryu et al. PLoS one, 6, 2011). La línea celular de carcinoma de pulmón de Lewis LLC murina (proporcionada por Lea Eisenbach, Wiesmann Institute of Science, Rehovot, Israel) que expresan de manera estable RFP y luciferasa de luciérnaga (Gupta GP, Massague J. Cancer metástasis: building a framework. Cell. 2006; 127: 679-95; Gao D, Nolan DJ, Mellick AS, Bambino K, McDonnell K, Mittal V. Endothelial progenitor cells control the angiogenic switch in mouse lung metastasis. Science.2008; 319: 195-8; y Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. Nat Rev Cancer.2009; 9: 239-52), se cultivó en DMEM suplementado con suero bovino fetal al 10%. Las células de melanoma B16, las células de cáncer de próstata LNCaP, las células de cáncer de páncreas AsPc1 y las células de cáncer de ovario ID8 se describieron previamente (Overwijk WW et al. B16 as a mouse model for human melanoma. Curr Protoc Immunol. Mayo de 2001; Capítulo 20: Unidad 20.1; Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E et al. LNCaP model of human prostatic carcinoma. Cancer Res. 1983, Abril;43(4): 1809-18; Chen WH, et al. Human pancreatic adenocarcinoma: *in vitro* and *in vivo* morphology of a new tumor line established from ascites. In Vitro 18: 24-34, 1982; y Roby KF, et al. Development of a syngeneic mouse model for events related to ovarian cancer. Carcinogenesis. 2000, 21:585-591). Las células de cáncer de ovario primarias se derivaron de ascitis de pacientes con cáncer de ovario.

Análisis de transferencia Western

Las células se homogeneizaron en tampón de lisis (BioRad) que contenía inhibidores de proteasa (Roche Applied Science). Las muestras se hirvieron en tampón de muestreo 1X SDS y se cargaron en geles Bis-Tris NuPAGE con gradiente del 4-20% (Invitrogen). La transferencia Western se realizó usando anticuerpos específicos para CD36 (AbCam, ab78054) o β -actina (Sigma-Aldrich).

Ensayos de proliferación celular *in vitro*

La proliferación celular se midió usando el ensayo MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio, Sigma-Aldrich). Las células se sembraron en 50 μ l de medio de crecimiento en placas de cultivo de 96 pocillos y se dejaron adherir durante la noche. A continuación, se añadieron 50 μ l de medio de crecimiento más reactivos de tratamiento concentrados dos veces. Después de cada punto de tiempo de tratamiento, se añadieron a cada pocillo 10 μ l de solución de MTT al 5% (tamponada en PBS). Las placas se incubaron durante 4 horas más a 37 °C para permitir que el MTT se convirtiera metabólicamente en cristales de formazán en las mitocondrias celulares. Los cristales de formazán se solubilizaron finalmente añadiendo 100 μ l de dodecilsulfato de sodio al 10% en N-N-dimetilformamida al 50% a cada pocillo de la microplaca. Se midieron las absorbancias a 550 y 680 nm (correspondientes a la sal de formazán y longitudes de onda de referencia, respectivamente) usando un lector de microplacas de colorimetría. Se utilizaron como controles los pocillos que contenían solo medio completo. Cada experimento se realizó dos veces, usando seis réplicas para cada concentración de fármaco.

Resultados

Se planteó la hipótesis de que Tsp-1 sobreexpresada por un péptido Psap puede estar actuando directamente sobre las células cancerosas, en lugar de solo a través de un mecanismo anti-angiogénico indirecto. Para probar esto, las células LLC se trataron con péptido Psap Tsp-1 recombinante o DWLPK (SEQ ID NO: 2) y se midió la proliferación celular usando un ensayo MTT. Se encontró que Tsp-1 era capaz de disminuir la proliferación celular, mientras que el péptido Psap no afectaba la proliferación celular (Figura 1A). Esto apoya la hipótesis de que Tsp-1 puede actuar directamente sobre las células cancerosas, ya que este ensayo se realizó *in vitro* en ausencia de vasos sanguíneos. Estos resultados también muestran que el péptido Psap solo no parece afectar la proliferación de células cancerosas, lo que respalda la hipótesis de que los péptidos Psap pueden tratar indirectamente el cáncer mediante la sobreexpresión de Tsp-1. Se demostró que las células LLC expresan CD36, un receptor de Tsp-1, lo que indica que Tsp-1 puede actuar directamente sobre las células cancerosas a través de CD36 (Figura 1B).

Se midieron los niveles de CD36 en otras líneas celulares para ver si otros tipos de cáncer también expresaban CD36. Los niveles de CD36 se midieron en líneas celulares de cáncer de mama (MDA-231, MCF-7), cáncer de ovario (ID8), melanoma (B16), cáncer de próstata (PC3 y LNCaP) y cáncer de pulmón (LLC) mediante análisis de transferencia Western. Se encontró que la proteína CD36 era detectable en todas las líneas celulares probadas, con niveles particularmente altos de CD36 detectables en las líneas celulares MDA-231, MCF-7, PC3 y LLC (Figura 2). Se ha demostrado previamente que las células MDA-231, ID8, B16, PC3 y LLC responden al tratamiento con un péptido Psap *in vivo*.

También se examinó la línea celular pancreática AsPc1 y se encontró que expresaba CD36.

Los niveles de CD36 también se midieron en células de cáncer de ovario primarias derivadas de pacientes con ascitis. La proteína CD36 fue detectable en todas las células de cáncer de ovario primarias probadas (Figura 3).

Ejemplo 2

Métodos

Ratones y líneas celulares

Todo el trabajo con animales se realiza de acuerdo con un protocolo aprobado por el Comité Institucional de Uso y Cuidado de Animales. Se obtuvieron C57BL/6J de tipo silvestre y C57BL/6-Tg transgénico GFP (ACTB-EGFP) 10sb/J a través de The Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine). Los ratones SCID CB-17 se obtuvieron a través de Charles River (Wilmington, MA).

Las líneas celulares PC3 y PC3M-LN4 se describieron previamente (14). Las líneas celulares de cáncer de mama humano MDA-MB-231 y MDA-MB-LM2 se describieron previamente (Ryu et al. PLoS one, 6, 2011). La línea celular LLC/D122 de carcinoma de pulmón de Lewis murino (proporcionada por Lea Eisenbach, Wiesmann Institute of Science, Rehovot, Israel) que expresa de manera estable RFP y luciferasa de luciérnaga (Gupta GP, Massague J. Cancer metástasis: building a framework. Cell. 2006; 127: 679-95; Gao D, Nolan DJ, Mellick AS, Bambino K, McDonnell K, Mittal V. Endothelial progenitor cells control the angiogenic switch in mouse lung metastasis. Science. 2008; 319: 195-8; y Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. Nat Rev Cancer. 2009; 9: 239-52), se cultivan en DMEM complementado con suero bovino fetal al 10%.

Microarreglos de tejidos e inmunohistoquímica

5 Las muestras de archivo (muestras de prostatectomía radical o biopsias de metástasis) se recuperan de archivos del Departamento de Patología, The Gade Institute, Haukeland University Hospital. Las muestras de prostatectomía fijadas con formalina se incrustaron en parafina y se estudiaron mediante secciones de etapas de montaje completas a intervalos de 5 mm. Se construyeron microarreglos de tejido (TMA) seleccionando tres núcleos de tejido (0,6 mm de diámetro) del área de mayor grado del tumor en cada caso.

10 Se desparafinaron secciones delgadas de parafina (5 µm) del bloque de parafina de TMA con xileno/etanol antes de la recuperación del epítipo de microondas inducido por calor en tampón de citrato (pH 6,0) durante 20 minutos, y se incubaron con un anticuerpo CD36 durante 60 minutos a temperatura ambiente. La inmunotinción se realiza con el equipo de tinción automática DAKO con el método de polímero en cadena EnVision (Dako Cytomation, Copenhagen, Dinamarca) como sistema de detección. La localización del antígeno se logra mediante la reacción de diaminobencidina peroxidasa DAB, contratada con hematoxilina.

15 La inmunotinción se estima semicuantitativamente y se obtiene un índice de tinción (SI) como producto de la intensidad de tinción (0-3) y se calcula la proporción de células tumorales inmunopositivas (<10% = 1, 10-50% = 2, > 50% = 3). El índice de tinción (intervalo 0-9) es una escala categórica, en la que se espera alguna variación dentro de cada categoría.

20 Inactivación de CD36 en células tumorales

25 Los niveles de CD36 se reducen en líneas de células cancerosas utilizando vectores retrovirales o lentivirales que codifican los miARN o ARNph que se dirigen a CD36. La eficiencia de inactivación se prueba mediante análisis de qPCR. El ARN total se extrae utilizando el kit de extracción de ARN PicoPure (Arcturus) siguiendo el protocolo del fabricante. El ARN se convierte en ADNc utilizando la supermezcla de ADNc qScript^{MR} (Quanta Biosciences). La qPCR se realiza con cebadores y mezcla maestra iQTM SYBER Green (Biorad, Hercules, CA). Un protocolo estándar de desnaturalización inicial a 95 °C durante 10 minutos, 40 ciclos de 95 °C durante 10 segundos, 60 °C durante 30 segundos y 72 °C durante 30 segundos, seguido de una extensión final a 72 °C durante 5 minutos y el análisis de la curva de fusión se aplica en un sistema en tiempo real CFX96 de BioRad (BioRad) junto con el software Bio-Rad-CFX Manager. La abundancia relativa de cada transcrito en comparación con el control se calcula utilizando el método delta-Ct.

Ensayos de proliferación celular *in vitro*

35 La proliferación celular se mide usando el ensayo MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio, Sigma-Aldrich). Las células se siembran en 50 µl de medio de crecimiento en placas de cultivo de 96 pocillos y se dejan adherir durante la noche. A continuación, se añadieron 50 µl de medio de crecimiento más reactivos de tratamiento concentrados dos veces. Después de cada punto de tiempo de tratamiento, se añadieron a cada pocillo 10 ml de solución de MTT al 5% (tamponada en PBS). Las placas se incubaron durante 4 horas más a 37 °C para permitir que el MTT se convirtiera metabólicamente en cristales de formazán en las mitocondrias celulares. Los cristales de formazán se solubilizaron finalmente añadiendo 100 µl de dodecilsulfato de sodio al 10% en N-N-dimetilformamida al 50% a cada pocillo de la microplaca. Se midieron las absorbancias a 550 y 680 nm (correspondientes a la sal de formazán y longitudes de onda de referencia, respectivamente) usando un lector de microplacas de colorimetría. Se utilizaron como controles los pocillos que contenían solo medio completo. Cada experimento se realizó dos veces, usando seis réplicas para cada concentración de fármaco.

Ensayo de metástasis, obtención de imágenes de bioluminiscencia y análisis

50 Para la metástasis experimental, se inyectan ratones C57BL/6 de 7 semanas a través de la vena de la cola con 1 x 10⁵ células LLC marcadas con luciferasa. Para inyecciones de células de cáncer de mama ortotópicas, se inyectan 5 x 10⁶ células MDA-MB-231 o su variante metastásica MDA-MB-LM2 en las almohadillas de grasa de ratones SCID CB-17 en un volumen de 0,1 ml. El crecimiento del tumor y las metástasis pulmonares (después de la resección del tumor primario) se controlaron mediante imágenes de bioluminiscencia de animales vivos (Xenogen) una vez por semana. Para las inyecciones de células de cáncer de próstata ortotópicas, se inyectaron 2 x 10⁶ LN4 o células viables en la glándula prostática de los ratones.

60 Para la determinación *in vivo* de la carga metastásica, se anestesió a los ratones y se les inyectó intraperitonealmente 75 mg/kg de D-luciferina (100 µl de 30 mg/ml en PBS). El crecimiento metastásico se controló a lo largo del tiempo utilizando imágenes de bioluminiscencia realizadas con ratones en posición supina 5 minutos después de la inyección de D-luciferina con un sistema Xenogen IVIS acoplado al software de adquisición y análisis Living Image (Xenogen). Para los gráficos BLI, se calculó el flujo de fotones para cada ratón utilizando la misma región circular de interés que abarca el tórax del ratón.

Administración del péptido Psap

65 Se tratan ratones de 8 semanas con un péptido Psap (tal como DWLPK (SEQ ID NO: 2), DWLP (SEQ ID NO: 3), o

una versión modificada del mismo), diluido en PBS, a una dosis de 30 mg/kg/día mediante inyección intraperitoneal hasta por dos semanas.

Resultados

5

Los niveles de CD36 se miden en muestras de tejido de sujetos humanos con cáncer.

10

Los niveles de CD36 se reducen en líneas de células cancerosas y estas líneas de células con CD36 reducido se inyectan en ratones. A continuación, se administra a los ratones un péptido Psap. Se controlan el crecimiento tumoral y la carga metastásica. Se espera que la inactivación de CD36 en las células cancerosas reduzca la actividad anticancerígena de un péptido Psap *in vivo*.

Ejemplo 3

15 Métodos

Salvo que se indique lo contrario, los métodos usados en el Ejemplo 3 son los mismos que los métodos usados en los Ejemplos 1 y 2. Las líneas celulares probadas para la expresión de CD36 fueron pancreáticas (AsPc1), de ovario (DF-14 e ID-8), de mama (MDA-MB231 y LM2), de próstata (PC3, PC3-M-LN4, LN-CAP y LN-CAP-LN3), de melanoma (B16-B16) y cáncer de pulmón (LLC). Todas estas líneas celulares son conocidas en la técnica y/o están disponibles comercialmente.

25

Se trataron células de cáncer de ovario que expresaban CD36 con control o trombospondina (Tsp-1, 100 ng, 500 ng o 1000 ng) y se midió el porcentaje de células viables a las 0 horas o 48 horas.

30

Para el modelo de ratón con cáncer de ovario, se inyectaron intraperitonealmente 1 millón de células de cáncer de ovario que expresan luciferasa. El tratamiento se inició 17 días después con cisplatino (4 mg/kg QOD), el péptido Psap dWIP (SEQ ID NO: 47, 40 mg/kg QD), una combinación de cisplatino y péptido Psap, o PBS QD. La intensidad de la luciferasa se midió varios días comenzando aproximadamente el día 17 y se midió a lo largo del tiempo.

35

Para el modelo de ratón con cáncer de páncreas, se inyectaron 1×10^6 células pancreáticas humanas AsPc1 en el páncreas de ratones SCID. Los ratones se trataron con un control o con el péptido Psap dWIP (SEQ ID NO: 47, 20 mg/kg/día o 40 mg/kg/día). El tratamiento comenzó el día 25 y continuó diariamente durante 21 días. A continuación, se sacrificó a los ratones y se midió la masa del tumor primario. También se midió la presencia o ausencia de ascitis.

40

Para el modelo de ratón con melanoma, se inyectaron células B16-B16 en ratones. Los ratones se trataron con péptido Psap dWIP (SEQ ID NO: 47, 10 o 40 mg/kg) o control. El volumen del tumor se midió a lo largo del tiempo hasta aproximadamente 20-25 días después de la inyección de células.

45 Resultados

Se ensayaron múltiples líneas de células cancerosas para determinar la expresión de CD36. Se encontró que la proteína CD36 era detectable en todas las líneas celulares probadas, con niveles particularmente altos de CD36 detectables en las líneas celulares AsPc1, DF-14, MDA-MB231 y PC3 (Figura 5).

50

Se demostró que las células de ovario que expresan CD36 eran sensibles a la muerte celular mediada por Tsp-1 de una manera dependiente de la dosis (Figura 6).

55

Se inyectaron dos líneas celulares CD36 "altas" (células de cáncer de ovario y células de cáncer de páncreas AsPc1) y una línea celular CD36 "baja" (células cancerosas B16-B6) en ratones para estudiar los efectos de los péptidos Psap sobre el crecimiento tumoral y metástasis. Se encontró que los modelos de cáncer de CD36 "alto" retrocedieron en respuesta al tratamiento con péptido Psap (Figura 5 y 7). El modelo de cáncer de ovario también mostró regresión de la enfermedad metastásica (Figura 5). El modelo de cáncer de páncreas también mostró inhibición de la metástasis porque solo 1 de 19 ratones tratados con un péptido Psap forma ascitis, mientras que 4 de 10 ratones tratados con el control forma ascitis. En el modelo de melanoma CD36 "bajo", se encontró que el tratamiento con un péptido Psap inhibía el crecimiento del tumor primario pero no provocaba la regresión del tumor (Figura 8). Estos resultados muestran que los cánceres CD36 "altos" tienen más probabilidades de responder fuertemente al tratamiento con péptido Psap (por ejemplo, regresión del tumor primario y/o metástasis), mientras que los cánceres CD36 "bajos" tienen más probabilidades de tener una respuesta más débil (por ejemplo, inhibición de tumor primario en lugar de regresión).

60

Los artículos indefinidos "un" y "uno, una", como se usan en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, a menos que se indique claramente lo contrario, deben entenderse que significan "al menos uno".

65

ES 2 872 403 T3

Listado de secuencias

<110> Children´s Medical Center Corporation

<120> USO DE CD36 PARA IDENTIFICAR SUJETOS CON CÁNCER PARA TRATAMIENTO

5 <130> C1233.70061WO00

<140> N/A

<141> Simultáneamente con la presente

10 <150> Estados Unidos 61/782.850

<151> 14/03/2013

<160> 48

15 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido Psap

25 <400> 1

Cys Asp Trp Leu Pro Lys
1 5

30 <210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Péptido Psap

<400> 2

Asp Trp Leu Pro Lys
1 5

40

<210> 3

<211> 4

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido Psap

50 <400> 3

Asp Trp Leu Pro
1

55 <210> 4

<211> 4727

<212> ADN

<213> H. sapiens

<400> 4

ES 2 872 403 T3

ctttcaattc ctctggcaac aaaccacaca ctgggatctg aactgtaga gtgctttctc 60
 ttctcttttt ttgggggggg gagggggtgt ggttgcatat ttaactctc acgcatttat 120
 gtactgagga ctgcagtgtg ggactttcct gcagaatacc atttgcctcct attaagaatt 180
 gtccaaatgt tggagcattt gattgaaaaa tccttcttag ccattttaaa gatagctttc 240
 caatgattag acgaattgat tctttctgtg actcatcagt tcatttctcgt taaaattcat 300
 gtcttgctgt tgatttgtga ataagaacca gagctttag aaaccacttt aatcatatcc 360
 aggagtttgc aagaacagc tgcttaacac taattcacct cctgaacaag aaaaatgggc 420
 tgtgaccgga actgtgggct catcgtcggg gctgtcattg gtgctgtcct ggctgtgttt 480
 ggaggtattc taatgccagt tggagacctg cttatccaga agacaattaa aaagcaagtt 540
 gtcctcgaag aaggtacaat tgcttttaaa aattgggtta aaacaggcac agaagtttac 600
 agacagtttt ggatctttga tgtgcaaaat ccacaggaag tgatgatgaa cagcagcaac 660
 attcaagtta agcaaagagc tccttatacg tacagagttc gttttctagc caaggaaaaat 720
 gtaaccaggc acgctgagga caacacagtc tctttcctgc agcccaatgg tgccatcttc 780
 gaacctcac tatcagttgg aacagaggct gacaacttca cagttctcaa tctggctgtg 840
 gcagctgcat cccatatcta tcaaaatcaa tttgttcaa tgatcctcaa ttcacttatt 900
 aacaagtcaa aatcttctat gttccaagtc agaactttga gagaactggt atggggctat 960
 agggatccat ttttgagttt ggttccgtac cctgttacta ccacagttgg tctgttttat 1020
 ccttacaaca atactgcaga tggagtttat aaagttttca atggaaaaga taacataagt 1080
 aaagttgcc aatacgacac atataaaggt aaaaggaatc tgtcctattg ggaaagtac 1140
 tgcgacatga ttaatggtac agatgcagcc tcatttccac cttttgttga gaaaagccag 1200
 gtattgcagt tcttttcttc tgatatttgc aggtcaatct atgctgtatt tgaatccgac 1260
 gttaatctga aaggaatccc tgtgtataga tttgttcttc catccaaggc ctttgcctct 1320
 ccagttgaaa acccagacaa ctattgtttc tgcacagaaa aaattatctc aaaaaattgt 1380
 acatcatatg gtgtgctaga catcagcaaa tgcaaagaag ggagacctgt gtacatttca 1440
 cttcctcatt ttctgtatgc aagtcctgat gtttcagaac ctattgatgg attaaacca 1500
 aatgaagaag aacataggac atacttggat attgaaccta taactggatt cactttacaa 1560
 tttgcaaac ggctgcaggt caacctattg gtcaagccat cagaaaaat tcaagtatta 1620
 aagaatctga agaggaacta tattgtgctt attctttggc ttaatgagac tgggaccatt 1680
 ggtgatgaga aggcaaacat gttcagaagt caagtaactg gaaaaataaa cctccttggc 1740
 ctgatagaaa tgatottact cagtgttggg tgggtgatgt ttgttgcttt tatgatttca 1800

ES 2 872 403 T3

tattgtgcat gcagatcgaa aacaataaaa taaacctggc tcaagcacia accaatttgt	1860
gttgttctga ttcaataatt ggtttctggg tggccaattc agaagaagag tgtacatgct	1920
caacaaatcc taggccctgc attcctgtca tcctcatccg ggggaaacac catcatccca	1980
gtagctgccc tattcaactg caacagtctc caggaccatc agtatactgc atttcatgtg	2040
caccaaataat ttgaaagac atttataaat aattggctta tgactcatat ttctctatga	2100
ataccttcat acagcaggta taactctttt ctttatgggc ttaaataattt tgtcactgat	2160
cctgcaaatg gacatcattt tagcacacta gcggtttata ttttaaggac cttcattctc	2220
tgttctgcac ctcttctgga aattgagtaa attttgcttt tttttttta ctcagttgca	2280
acttacgctt ggcattctca gaatgctttt ctagcattaa gagatgtaaa tgataaagga	2340
attattgtat gaaatattac aaagcgtaga ctatgcattg ttattcatta taatattttt	2400
tgctgtcata atcgccctcat aaagacaggt ttcaaccatt aaaatatggt cttccttaaa	2460
ttcctgtgct ttttctagtt cctcttgtgt cataaaatgt ttatcctaatt tttctctctg	2520
aagtatattt tatctgaatc cacatttctt tataaatcca tagtccttgc tgaatatgc	2580
tttctaaatt tctaccactt tgttctaggg taatttttta agctaattgg atgaagaaca	2640
aaaagacatt tggtttcatc ctttacagca gtaggacaat tgcaaagggt tttccttttt	2700
cataaggaga cacattaata ggtaactctg tttcttgagc aggggttccac ttattctgag	2760
agcattagtt ctcttaaaaa gctccagcat agaagggaa gataaaccaa attctagctt	2820
gtgttttacc cacagaagga tacaggacia aggaatagta actggcctgt ttggatacta	2880
aaatcgaaaa taacttttag cctcctcctt atgatagccg ccagagtaaa tgttgagcat	2940
tactacagaa aagccacaaa ccaagaatct acctgtttgg aaagatcttt tgcattctctg	3000
aagggtgctta aagcatactt agtgcctttc cttttaactg ggaagataaa agaagtatct	3060
gtccaagata ttaatatgta agataacatt gtgacatgt tcttctgata atacaagggt	3120
tattctattt gcattaggat atttgtggac atgtccatct aatataaagg aaagtttttt	3180
aatcattgag gcatgtaggg ctgagttata taatgtagaa acttctaaag ataattggat	3240
gagaatatac atattgacct gtatattatg actaatcatg actcagatct taatacaggg	3300
atgatctcat agcatttaga tatcagaaaa ggttttgacc tatatgtctt taatattggt	3360
tgaatacatg tataatcttt atcattcctc agtgtttcat ttctcaaatt ctgtaaaagg	3420
aatataagag gaaagacaat tcatatacaa agacaacgag attaaaaata tgcagtagga	3480
aaaataatta ctaagggga gatttttttt acatgaaatc tgggctttgg atgtgtgtgt	3540
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgcacatat gcactgtggt gggagtgggg caacttgggg	3600
aatatgttac atgtgtgact ttgttttggc ctggcgaagt taatgttgtt cagaagggt	3660
aatgttttgg acacttgcaa ttgctcatgg atgaatttat atgttttagt catagaaaaa	3720

ES 2 872 403 T3

ttgtaccctt tgatagaagc acattttctt tccaaagctg gttattaacc acagaattat 3780
 agcaggattt cataacttaa gtttgaaaat caatagcgtc tgcaaatgga ttaacagatt 3840
 agagaatcaa cagcatcggg aataggtta atgcatattg cttctaaca gtgcatgaag 3900
 aatagaaga agctatgtag ctttcagttc tgacagaaaa ggggaagga gggatcatt 3960
 tcaagaaaa aatagctat cacgcaatgg ttatctctga aatatttgt attaagatgt 4020
 gtatacatgg ccaggcatgg tggctcatgc ctgtaatccc agcactttgg gaggcagggtg 4080
 gatcacgagg tcaggagatc aagaccatcc tggccaacat ggtgaaacct catctctact 4140
 aaaaatacaa aatgagcgg ggtgtggtgg cccatgcctg tagtcccagc tgctcggggag 4200
 actgaatctc ttgagcctgg gaagcagagg ttgcagtgaa ctgagatgc gtcactgcac 4260
 tccagcctgg tgacagagcg agattccatc tcaaaaaaaaa aaacagtat gcacgtacaa 4320
 atttcttaac ctgttatcaa tgtctgagct acataattat ctttctagtt ggagtttgtt 4380
 ttaggtgtgt accaactgac atttcagttt ttctgtttga agtccaatgt attagtgact 4440
 ctgtggctgc tctcttcacc tgccccttgg ggcctgtcta caattctaaa tggattttga 4500
 actcaatgtc gtcgcttctg gtttcctgca tataccaata gcattaccta tgactttttt 4560
 tttcctgagc tatttttact gagctgagct aatgaactaa aactgagtta tgtttaatat 4620
 ttgtatcaaa tacataaaag gaatactgct ttttcctttt gtggctcaaa ggtagctgca 4680
 ttttaaaata tttgtgaaaa taaaaacttt tgttattaga aaaatga 4727

<210> 5
 <211> 2069
 <212> ADN
 <213> H. sapiens

5

<400> 5

gaggatgtca atggctttca gatgtcagga taaccttaag gatagatgaa gggttgagag 60
 cctgtgcctc atttctgagt tctcagctgc tatgocgtgg aaatcctgtt tactttctgc 120
 atctgctcct gcaagactct ggagccagtc ttgaggtcct acatctccga aagcaagctc 180
 ttctagaagt tgatagcttt ccaatgatta gacgaattga ttctttctgt gactcatcag 240
 ttcatctcct gtaaaattca tgtcttgctg ttgatttgtg aataagaacc agagcttgta 300
 gaaaccactt taatcatatc caggagtttg caagaaacag gtgcttaaca ctaattcacc 360
 tcctgaacaa gaaaaatggg ctgtgaccgg aactgtgggc tcatcgctgg ggctgtcatt 420
 ggtgctgtcc tggctgtgtt tggaggtatt ctaatgccag ttggagacct gcttatccag 480
 aagacaatta aaaagcaagt tgtcctcgaa gaaggtacaa ttgcttttaa aaattgggtt 540
 aaaacaggca cagaagttta cagacagttt tggatctttg atgtgcaaaa tccacaggaa 600
 gtgatgatga acagcagcaa cattcaagtt aagcaaagag gtccttatac gtacagagtt 660

10

ES 2 872 403 T3

cgttttctag ccaaggaaaa tgtaaccag gacgctgagg acaacacagt ctctttcctg 720
 cagcccaatg gtgccatctt cgaaccttca ctatcagttg gaacagaggc tgacaacttc 780
 acagttctca atctggctgt ggcagctgca tcccatatct atcaaaatca atttgttcaa 840
 atgatcctca attcacttat taacaagtca aaatcttcta tggttccaagt cagaactttg 900
 agagaactgt tatggggcta tagggatcca tttttgagtt tggttccgta ccctgttact 960
 accacagttg gtctgtttta tccttacaac aatactgcag atggagtta taaagttttc 1020
 aatgaaaag ataacataag taaagtgcc ataatcgaca catataaagg taaaaggaat 1080
 ctgtcctatt gggaaagtca ctgcgacatg attaatggta cagatgcagc ctcatattca 1140
 ccttttgttg agaaaagcca ggtattgcag ttcttttctt ctgatatttg caggtcaatc 1200
 tatgctgtat ttgaatccga cgttaatctg aaaggaatcc ctgtgtatag atttgttctt 1260
 ccatccaagg cctttgcctc tccagttgaa aaccagaca actattgttt ctgcacagaa 1320
 aaaattatct caaaaaattg tacatcatat ggtgtgctag acatcagcaa atgcaaagaa 1380
 gggagacctg tgtacatttc acttcctcat tttctgtatg caagtcctga tgtttcagaa 1440
 cctattgatg gattaaacc ccaatgaaga gaacatagga catacttggga tattgaacct 1500
 ataactggat tcactttaca atttgcaaaa cggctgcag tcaacctatt ggtcaagcca 1560
 tcagaaaaaa ttcaagtatt aaagaatctg aagaggaact atattgtgcc tattctttgg 1620
 cttaatgaga ctgggacct tgggtgatgag aaggcaaaca tggttcagaag tcaagtaact 1680
 ggaaaaataa acctccttgg cctgatagaa atgatcttac tcagtgttgg tgtggtgatg 1740
 tttgttgctt ttatgatttc atattgtgca tgcagatcga aaacaataaa ataagtaagt 1800
 atgtaccaa aaatattgct tcaataatat tagcttataat attacttgtt ttcactttat 1860
 caagagaag ttacatatta ggccatataat atttctagac atgtctagcc actgatcatt 1920
 tttaaatata ggtaaataaa cctataaata ttatcacgca gatcactaaa gtatatcttt 1980
 aattctggga gaaatgagat aaaagatgta cttgtgacca ttgtaacaat agcacaata 2040
 aagcacttgt gccaaagttg tccaaaaa 2069

- 5 <210> 6
- <211> 2108
- <212> ADN
- <213> H. sapiens
- <400> 6

ctttcaattc ctctggcaac aaaccacaca ctgggatctg aactgtaga gtgctttctc 60
 ttctcttttt ttggggggg gagggggtgt ggttgcatat ttaaactctc acgcatttat 120
 gtactgagga ctgcagtgta ggactttcct gcagaatacc atttgatcct attaagaatt 180
 10 gtccaaatgt tggagcattt gattgaaaa tccttcttag ccattttaaa gatagctttc 240

ES 2 872 403 T3

caatgattag acgaattgat tctttctgtg actcatcagt tcatttcctg taaaattcat 300
 gtcttgctgt tgatttgtga ataagaacca gagcttgtag aaaccacttt aatcatatcc 360
 aggagtttgc aagaacacag tgcttaacac taattcacct cctgaacaag aaaaatgggc 420
 tgtgaccgga actgtgggct catcgctggg gctgtcattg gtgctgtcct ggctgtgttt 480
 ggaggtattc taatgccagt tggagacctg cttatccaga agacaattaa aaagcaagtt 540
 gtcctcgaag aaggtacaat tgcttttaaa aattgggta aaacaggcac agaagtttac 600
 agacagtttt ggatctttga tgtgcaaaat ccacaggaag tgatgatgaa cagcagcaac 660
 attcaagtta agcaaagagg tccttatacg tacagagttc gttttctagc caaggaaaat 720
 gtaaccagg acgctgagga caacacagtc tctttcctgc agcccaatgg tgccatcttc 780
 gaaccttcac tatcagttgg aacagaggct gacaacttca cagttctcaa tctggctgtg 840
 gcagctgcat cccatatcta tcaaaatcaa tttgttcaaa tgatcctcaa ttcacttatt 900
 aacaagtcaa aatcttctat gttccaagtc agaactttga gagaactggt atggggctat 960
 aggatccat ttttgagttt ggttccgtac cctgttacta ccacagttgg tctgttttat 1020
 ccttacaaca atactgcaga tggagtttat aaagttttca atggaaaaga taacataagt 1080
 aaagttgcca taatcgacac atataaaggt aaaaggaatc tgtcctattg ggaaagtcac 1140
 tgcgacatga ttaatggtac agatgcagcc tcatttccac cttttgttga gaaaagccag 1200
 gtattgcagt tcttttcttc tgatatttgc aggtcaatct atgctgtatt tgaatccgac 1260
 gttaatctga aaggaatccc tgtgtataga tttgttcttc catccaaggc ctttgcctct 1320
 ccagttgaaa acccagacaa ctattgtttc tgcacagaaa aaattatctc aaaaaattgt 1380
 acatcatatg gtgtgctaga catcagcaaa tgcaaagaag ggagacctgt gtacatttca 1440
 cttcctcatt ttctgtatgc aagtcctgat gtttcagaac ctattgatgg attaaacca 1500
 aatgaagaag aacataggac atacttggat attgaaccta taactggatt cactttacaa 1560
 tttgcaaaac ggctgcaggt caacctattg gtcaagccat cagaaaaaat tcaagtatta 1620
 aagaatctga agaggaacta tattgtgcct attccttggc ttaatgagac tgggaccatt 1680
 ggtgatgaga aggcaaacat gttcagaagt caagtaactg gaaaaataaa cctccttggc 1740
 ctgatagaaa tgatcttact cagtgttggg gtgggtgatgt ttgttgcttt tatgatttca 1800
 tattgtgcat gcagatcgaa aacaataaaa taagtaagta tgtaccaaaa aatattgctt 1860
 caataatatt agcttatata ttacttgttt tcactttatc aaagagaagt tacatattag 1920
 gccatatata tttctagaca tgtctagcca ctgatcattt ttaaatatag gtaaataaac 1980
 ctataaatat tatcacgcag atcactaaaag tatatcttta attctgggag aatgagata 2040
 aaagatgtac ttgtgacat tgtaacaata gcacaaataa agcacttgtg ccaaagttgt 2100

- <210> 7
- 5 <211> 1814
- <212> ADN
- <213> H. sapiens
- <400> 7

ES 2 872 403 T3

aagttgctga gacaagggaa gagagatgag gaaccagagc ttgtagaaac cactttaatc 60
 atatccagga gtttgcaaga aacaggtgct taacactaat tcacctcctg aacaagaaaa 120
 atgggctgtg accggaactg tgggctcatc gctggggctg tcattggtgc tgcctggct 180
 gtgtttggag gtattctaata gccagttgga gacctgctta tccagaagac aattaataaag 240
 caagttgtcc tcgaagaagg tacaattgct ttaaaaaatt gggttaaaac aggcacagaa 300
 gtttacagac agttttggat ctttgatgtg caaaatccac aggaagtgat gatgaacagc 360
 agcaacattc aagttaagca aagaggtcct tatacgtaca gagttcgttt tctagccaag 420
 gaaaatgtaa cccaggacgc tgaggacaac acagtctctt tcctgcagcc caatgggtgcc 480
 atcttcgaac cttcactatc agttggaaca gaggtgaca acttcacagt tctcaatctg 540
 gctgtggcag ctgcatccca tatctatcaa aatcaatttg ttcaaatgat cctcaattca 600
 cttattaaca agtcaaaaatc ttctatgttc caagtcagaa ctttgagaga actgttatgg 660
 ggctataggg atccatTTTT gagtttggtt ccgtaccctg ttactaccac agttgggtctg 720
 ttttatcctt acaacaatac tgcagatgga gttataaag ttttcaatgg aaaagataac 780
 ataagtaaag ttgccataat cgacacatat aaaggtaaaa ggaatctgtc ctattgggaa 840
 agtcactgcg acatgattaa tgggtacagat gcagcctcat ttccaccttt tgttgagaaa 900
 agccaggtat tgcagttctt ttcttctgat atttgcaggt caatctatgc tgtatttgaa 960
 tccgacgtta atctgaaagg aatccctgtg tatagatttg ttcttccatc caaggccttt 1020
 gcctctccag ttgaaaacc agacaactat tgtttctgca cagaaaaaat tatctcaaaa 1080
 aattgtacat catatggtgt gctagacatc agcaaatgca aagaagggag acctgtgtac 1140
 atttcacttc ctcatTTTT gtatgcaagt cctgatgttt cagaacctat tgatggatta 1200
 aacccaaatg aagaagaaca taggacatac ttggatattg aacctataac tggattcact 1260
 ttacaatttg caaaacggct gcaggccaac ctattgggtca agccatcaga aaaaattcaa 1320
 gtattaaaga atctgaagag gaactatatt gtgcctattc tttggcttaa tgagactggg 1380
 accattggtg atgagaaggc aaacatgttc agaagtcaag taactggaaa aataaacctc 1440
 cttggcctga tagaaatgat ctactcagt gttggtgtgg tgatgtttgt tgcttttatg 1500
 atttcatatt gtgcatgcag atcgaaaaca ataaaataag taagtatgta ccaaaaaata 1560
 ttgcttcaat aatattagct tatatattac ttgttttcac tttatcaaag agaagttaca 1620
 tattaggcca tatatatttc tagacatgtc tagccactga tcatttttaa atataggtaa 1680
 ataacctat aatattatc acgcagatca ctaaagtata tctttaattc tgggagaaat 1740
 gagataaaaag atgtacttgt gaccattgta acaatagcac aaataaagca cttgtgccaa 1800
 agttgtccaa aaaa 1814

5

<210> 8
 <211> 1989
 <212> ADN
 <213> H. sapiens

10

<400> 8

ES 2 872 403 T3

atgacattat tagttctgcc actggtaggc attagaagca agaaaagga gacggaccga 60
 ggaagccact ttggtgaaac aaaaagaaaa gcatttgttt atttagaacg ggcaaatga 120
 tacgtttcag tgggtgtttt ctttgtactt tgatcttttt gtactgatat ttaagcttct 180
 gttttatgat ctctttctaa tgatagaacc agagcttgta gaaaccactt taatcatatc 240
 caggagtttg caagaaacag gtgcttaaca ctaattcacc tcctgaacaa gaaaaatggg 300
 ctgtgaccgg aactgtgggc tcatcgctgg ggtgtcatt ggtgctgtcc tggctgtgtt 360
 tggaggtatt ctaatgccag ttggagacct gcttatccag aagacaatta aaaagcaagt 420
 tgtcctcgaa gaaggtacaa ttgcttttaa aaattgggtt aaaacaggca cagaagttta 480
 cagacagttt tggatctttg atgtgcaaaa tccacaggaa gtgatgatga acagcagcaa 540
 cattcaagtt aagcaaagag gtccttatac gtacagagtt cgttttctag ccaaggaaaa 600
 tgtaaccag gacgctgagg acaacacagt ctctttcctg cagcccaatg gtgccatctt 660
 cgaaccttca ctatcagttg gaacagaggc tgacaacttc acagttctca atctggctgt 720
 ggcagctgca tcccatatct atcaaaatca atttgttcaa atgacctca attcacttat 780
 taacaagtca aaatcttcta tgttccaagt cagaactttg agagaactgt tatggggcta 840
 tagggatcca tttttgagtt tggttccgta cctgttact accacagttg gtctgtttta 900
 tccttacaac aatactgcag atggagtta taaagttttc aatggaaaag ataacataag 960
 taaagttgcc ataatcgaca catataaagg taaaaggaat ctgtcctatt gggaaagtca 1020
 ctgcgacatg attaatggtg cagatgcagc ctcathttca ccttttgttg agaaaagcca 1080
 ggtattgcag ttcttttctt ctgatatttg caggtcaatc tatgctgtat ttgaatccga 1140
 cgttaatctg aaaggaatcc ctgtgtatag atttgttctt ccatccaagg cctttgcctc 1200
 tccagttgaa aaccagaca actattgttt ctgcacagaa aaaattatct caaaaaattg 1260
 tacatcatat ggtgtgctag acatcagcaa atgcaaagaa gggagacctg tgtacatttc 1320
 acttcctcat tttctgtatg caagtcctga tgtttcagaa cctattgatg gattaaacc 1380
 aatgaagaa gaacatagga catacttggg tattgaacct ataactggat tcactttaca 1440
 atttgcaaaa cggctgcagg tcaacctatt ggtcaagcca tcagaaaaaa ttcaagtatt 1500
 aaagaatctg aagaggaact atattgtgcc tattctttgg cttaatgaga ctgggacat 1560
 tgggtgatgag aaggcaaca tgttcagaag tcaagtaact ggaaaaataa acctccttgg 1620
 cctgatagaa atgatcttac tcagtgttg tgtggtgatg tttgttgctt ttatgatttc 1680
 atattgtgca tgcagatcga aaacaataaa ataagtaagt atgtaccaa aaatattgct 1740
 tcaataatat tagcttatat attactgtt ttcactttat caaagagaag ttacatatta 1800
 ggccatatat atttctagac atgtctagcc actgatcatt tttaaatata ggtaataaa 1860
 cctataaata ttatcacgca gatcactaaa gtatatcttt aattctggga gaaatgagat 1920
 aaaagatgta cttgtgacca ttgtaacaat agcacaata aagcacttgt gccaaagtgt 1980
 tccaaaaaa 1989

5

<210> 9
<211> 472

ES 2 872 403 T3

<212> PRT
 <213> H. sapiens

<400> 9

5

```

Met Gly Cys Asp Arg Asn Cys Gly Leu Ile Ala Gly Ala Val Ile Gly
1           5           10           15

Ala Val Leu Ala Val Phe Gly Gly Ile Leu Met Pro Val Gly Asp Leu
20           25           30

Leu Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Gln Val Val Leu Glu Glu Gly Thr
35           40           45

Ile Ala Phe Lys Asn Trp Val Lys Thr Gly Thr Glu Val Tyr Arg Gln
50           55           60

Phe Trp Ile Phe Asp Val Gln Asn Pro Gln Glu Val Met Met Asn Ser
65           70           75           80

Ser Asn Ile Gln Val Lys Gln Arg Gly Pro Tyr Thr Tyr Arg Val Arg
85           90           95

Phe Leu Ala Lys Glu Asn Val Thr Gln Asp Ala Glu Asp Asn Thr Val
100          105          110

Ser Phe Leu Gln Pro Asn Gly Ala Ile Phe Glu Pro Ser Leu Ser Val
115          120          125

Gly Thr Glu Ala Asp Asn Phe Thr Val Leu Asn Leu Ala Val Ala Ala
130          135          140
  
```

ES 2 872 403 T3

Ala Ser His Ile Tyr Gln Asn Gln Phe Val Gln Met Ile Leu Asn Ser
145 150 155 160

Leu Ile Asn Lys Ser Lys Ser Ser Met Phe Gln Val Arg Thr Leu Arg
165 170 175

Glu Leu Leu Trp Gly Tyr Arg Asp Pro Phe Leu Ser Leu Val Pro Tyr
180 185 190

Pro Val Thr Thr Thr Val Gly Leu Phe Tyr Pro Tyr Asn Asn Thr Ala
195 200 205

Asp Gly Val Tyr Lys Val Phe Asn Gly Lys Asp Asn Ile Ser Lys Val
210 215 220

Ala Ile Ile Asp Thr Tyr Lys Gly Lys Arg Asn Leu Ser Tyr Trp Glu
225 230 235 240

Ser His Cys Asp Met Ile Asn Gly Thr Asp Ala Ala Ser Phe Pro Pro
245 250 255

Phe Val Glu Lys Ser Gln Val Leu Gln Phe Phe Ser Ser Asp Ile Cys
260 265 270

Arg Ser Ile Tyr Ala Val Phe Glu Ser Asp Val Asn Leu Lys Gly Ile
275 280 285

Pro Val Tyr Arg Phe Val Leu Pro Ser Lys Ala Phe Ala Ser Pro Val
290 295 300

Glu Asn Pro Asp Asn Tyr Cys Phe Cys Thr Glu Lys Ile Ile Ser Lys
305 310 315 320

Asn Cys Thr Ser Tyr Gly Val Leu Asp Ile Ser Lys Cys Lys Glu Gly
325 330 335

Arg Pro Val Tyr Ile Ser Leu Pro His Phe Leu Tyr Ala Ser Pro Asp
340 345 350

Val Ser Glu Pro Ile Asp Gly Leu Asn Pro Asn Glu Glu Glu His Arg
355 360 365

Thr Tyr Leu Asp Ile Glu Pro Ile Thr Gly Phe Thr Leu Gln Phe Ala
370 375 380

Lys Arg Leu Gln Val Asn Leu Leu Val Lys Pro Ser Glu Lys Ile Gln
385 390 395 400

ES 2 872 403 T3

Val Leu Lys Asn Leu Lys Arg Asn Tyr Ile Val Pro Ile Leu Trp Leu
 405 410 415

Asn Glu Thr Gly Thr Ile Gly Asp Glu Lys Ala Asn Met Phe Arg Ser
 420 425 430

Gln Val Thr Gly Lys Ile Asn Leu Leu Gly Leu Ile Glu Met Ile Leu
 435 440 445

Leu Ser Val Gly Val Val Met Phe Val Ala Phe Met Ile Ser Tyr Cys
 450 455 460

Ala Cys Arg Ser Lys Thr Ile Lys
 465 470

<210> 10
 <211> 524
 5 <212> PRT
 <213> H. sapiens
 <400> 10

Met Tyr Ala Leu Phe Leu Leu Ala Ser Leu Leu Gly Ala Ala Leu Ala
 1 5 10 15

Gly Pro Val Leu Gly Leu Lys Glu Cys Thr Arg Gly Ser Ala Val Trp
 20 25 30

Cys Gln Asn Val Lys Thr Ala Ser Asp Cys Gly Ala Val Lys His Cys
 35 40 45

Leu Gln Thr Val Trp Asn Lys Pro Thr Val Lys Ser Leu Pro Cys Asp
 50 55 60

Ile Cys Lys Asp Val Val Thr Ala Ala Gly Asp Met Leu Lys Asp Asn
 65 70 75 80

Ala Thr Glu Glu Glu Ile Leu Val Tyr Leu Glu Lys Thr Cys Asp Trp
 85 90 95

Leu Pro Lys Pro Asn Met Ser Ala Ser Cys Lys Glu Ile Val Asp Ser
 100 105 110

Tyr Leu Pro Val Ile Leu Asp Ile Ile Lys Gly Glu Met Ser Arg Pro
 115 120 125

Gly Glu Val Cys Ser Ala Leu Asn Leu Cys Glu Ser Leu Gln Lys His
 130 135 140

10

ES 2 872 403 T3

Leu Ala Glu Leu Asn His Gln Lys Gln Leu Glu Ser Asn Lys Ile Pro
 145 150 155 160

Glu Leu Asp Met Thr Glu Val Val Ala Pro Phe Met Ala Asn Ile Pro
 165 170 175

Leu Leu Leu Tyr Pro Gln Asp Gly Pro Arg Ser Lys Pro Gln Pro Lys
 180 185 190

Asp Asn Gly Asp Val Cys Gln Asp Cys Ile Gln Met Val Thr Asp Ile
 195 200 205

Gln Thr Ala Val Arg Thr Asn Ser Thr Phe Val Gln Ala Leu Val Glu
 210 215 220

His Val Lys Glu Glu Cys Asp Arg Leu Gly Pro Gly Met Ala Asp Ile
 225 230 235 240

Cys Lys Asn Tyr Ile Ser Gln Tyr Ser Glu Ile Ala Ile Gln Met Met
 245 250 255

Met His Met Gln Pro Lys Glu Ile Cys Ala Leu Val Gly Phe Cys Asp
 260 265 270

Glu Val Lys Glu Met Pro Met Gln Thr Leu Val Pro Ala Lys Val Ala
 275 280 285

Ser Lys Asn Val Ile Pro Ala Leu Glu Leu Val Glu Pro Ile Lys Lys
 290 295 300

His Glu Val Pro Ala Lys Ser Asp Val Tyr Cys Glu Val Cys Glu Phe
 305 310 315 320

Leu Val Lys Glu Val Thr Lys Leu Ile Asp Asn Asn Lys Thr Glu Lys
 325 330 335

Glu Ile Leu Asp Ala Phe Asp Lys Met Cys Ser Lys Leu Pro Lys Ser
 340 345 350

Leu Ser Glu Glu Cys Gln Glu Val Val Asp Thr Tyr Gly Ser Ser Ile
 355 360 365

Leu Ser Ile Leu Leu Glu Glu Val Ser Pro Glu Leu Val Cys Ser Met
 370 375 380

Leu His Leu Cys Ser Gly Thr Arg Leu Pro Ala Leu Thr Val His Val

ES 2 872 403 T3

385	390	395	400												
Thr	Gln	Pro	Lys	Asp	Gly	Gly	Phe	Cys	Glu	Val	Cys	Lys	Lys	Leu	Val
				405					410					415	
Gly	Tyr	Leu	Asp	Arg	Asn	Leu	Glu	Lys	Asn	Ser	Thr	Lys	Gln	Glu	Ile
			420					425					430		
Leu	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Gly	Cys	Ser	Phe	Leu	Pro	Asp	Pro	Tyr	Gln
		435					440					445			
Lys	Gln	Cys	Asp	Gln	Phe	Val	Ala	Glu	Tyr	Glu	Pro	Val	Leu	Ile	Glu
	450					455					460				
Ile	Leu	Val	Glu	Val	Met	Asp	Pro	Ser	Phe	Val	Cys	Leu	Lys	Ile	Gly
465					470					475					480
Ala	Cys	Pro	Ser	Ala	His	Lys	Pro	Leu	Leu	Gly	Thr	Glu	Lys	Cys	Ile
				485					490					495	
Trp	Gly	Pro	Ser	Tyr	Trp	Cys	Gln	Asn	Thr	Glu	Thr	Ala	Ala	Gln	Cys
			500					505					510		
Asn	Ala	Val	Glu	His	Cys	Lys	Arg	His	Val	Trp	Asn				
		515					520								

<210> 11
 <211> 527
 5 <212> PRT
 <213> H. sapiens
 <400> 11

Met	Tyr	Ala	Leu	Phe	Leu	Leu	Ala	Ser	Leu	Leu	Gly	Ala	Ala	Leu	Ala
1				5					10					15	
Gly	Pro	Val	Leu	Gly	Leu	Lys	Glu	Cys	Thr	Arg	Gly	Ser	Ala	Val	Trp
			20					25					30		
Cys	Gln	Asn	Val	Lys	Thr	Ala	Ser	Asp	Cys	Gly	Ala	Val	Lys	His	Cys
		35					40					45			
Leu	Gln	Thr	Val	Trp	Asn	Lys	Pro	Thr	Val	Lys	Ser	Leu	Pro	Cys	Asp
	50					55					60				
Ile	Cys	Lys	Asp	Val	Val	Thr	Ala	Ala	Gly	Asp	Met	Leu	Lys	Asp	Asn
65					70					75					80
Ala	Thr	Glu	Glu	Glu	Ile	Leu	Val	Tyr	Leu	Glu	Lys	Thr	Cys	Asp	Trp

10

ES 2 872 403 T3

				85					90					95			
Leu	Pro	Lys	Pro	Asn	Met	Ser	Ala	Ser	Cys	Lys	Glu	Ile	Val	Asp	Ser		
			100					105					110				
Tyr	Leu	Pro	Val	Ile	Leu	Asp	Ile	Ile	Lys	Gly	Glu	Met	Ser	Arg	Pro		
		115					120					125					
Gly	Glu	Val	Cys	Ser	Ala	Leu	Asn	Leu	Cys	Glu	Ser	Leu	Gln	Lys	His		
	130					135							140				
Leu	Ala	Glu	Leu	Asn	His	Gln	Lys	Gln	Leu	Glu	Ser	Asn	Lys	Ile	Pro		
145					150					155					160		
Glu	Leu	Asp	Met	Thr	Glu	Val	Val	Ala	Pro	Phe	Met	Ala	Asn	Ile	Pro		
				165					170						175		
Leu	Leu	Leu	Tyr	Pro	Gln	Asp	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Pro	Gln	Pro	Lys		
			180					185					190				
Asp	Asn	Gly	Asp	Val	Cys	Gln	Asp	Cys	Ile	Gln	Met	Val	Thr	Asp	Ile		
		195					200					205					
Gln	Thr	Ala	Val	Arg	Thr	Asn	Ser	Thr	Phe	Val	Gln	Ala	Leu	Val	Glu		
	210					215					220						
His	Val	Lys	Glu	Glu	Cys	Asp	Arg	Leu	Gly	Pro	Gly	Met	Ala	Asp	Ile		
225					230					235					240		
Cys	Lys	Asn	Tyr	Ile	Ser	Gln	Tyr	Ser	Glu	Ile	Ala	Ile	Gln	Met	Met		
				245					250					255			
Met	His	Met	Gln	Asp	Gln	Gln	Pro	Lys	Glu	Ile	Cys	Ala	Leu	Val	Gly		
			260					265					270				
Phe	Cys	Asp	Glu	Val	Lys	Glu	Met	Pro	Met	Gln	Thr	Leu	Val	Pro	Ala		
		275					280					285					
Lys	Val	Ala	Ser	Lys	Asn	Val	Ile	Pro	Ala	Leu	Glu	Leu	Val	Glu	Pro		
						295					300						
Ile	Lys	Lys	His	Glu	Val	Pro	Ala	Lys	Ser	Asp	Val	Tyr	Cys	Glu	Val		
305					310					315					320		
Cys	Glu	Phe	Leu	Val	Lys	Glu	Val	Thr	Lys	Leu	Ile	Asp	Asn	Asn	Lys		
				325					330					335			

ES 2 872 403 T3

Thr Glu Lys Glu Ile Leu Asp Ala Phe Asp Lys Met Cys Ser Lys Leu
340 345 350

Pro Lys Ser Leu Ser Glu Glu Cys Gln Glu Val Val Asp Thr Tyr Gly
355 360 365

Ser Ser Ile Leu Ser Ile Leu Leu Glu Glu Val Ser Pro Glu Leu Val
370 375 380

Cys Ser Met Leu His Leu Cys Ser Gly Thr Arg Leu Pro Ala Leu Thr
385 390 395 400

Val His Val Thr Gln Pro Lys Asp Gly Gly Phe Cys Glu Val Cys Lys
405 410 415

Lys Leu Val Gly Tyr Leu Asp Arg Asn Leu Glu Lys Asn Ser Thr Lys
420 425 430

Gln Glu Ile Leu Ala Ala Leu Glu Lys Gly Cys Ser Phe Leu Pro Asp
435 440 445

Pro Tyr Gln Lys Gln Cys Asp Gln Phe Val Ala Glu Tyr Glu Pro Val
450 455 460

Leu Ile Glu Ile Leu Val Glu Val Met Asp Pro Ser Phe Val Cys Leu
465 470 475 480

Lys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Ala His Lys Pro Leu Leu Gly Thr Glu
485 490 495

Lys Cys Ile Trp Gly Pro Ser Tyr Trp Cys Gln Asn Thr Glu Thr Ala
500 505 510

Ala Gln Cys Asn Ala Val Glu His Cys Lys Arg His Val Trp Asn
515 520 525

<210> 12
<211> 526
5 <212> PRT
<213> H. sapiens

<400> 12

Met Tyr Ala Leu Phe Leu Leu Ala Ser Leu Leu Gly Ala Ala Leu Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Leu Gly Leu Lys Glu Cys Thr Arg Gly Ser Ala Val Trp
20 25 30

10

ES 2 872 403 T3

Cys Gln Asn Val Lys Thr Ala Ser Asp Cys Gly Ala Val Lys His Cys
 35 40 45
 Leu Gln Thr Val Trp Asn Lys Pro Thr Val Lys Ser Leu Pro Cys Asp
 50 55 60
 Ile Cys Lys Asp Val Val Thr Ala Ala Gly Asp Met Leu Lys Asp Asn
 65 70 75 80
 Ala Thr Glu Glu Glu Ile Leu Val Tyr Leu Glu Lys Thr Cys Asp Trp
 85 90 95
 Leu Pro Lys Pro Asn Met Ser Ala Ser Cys Lys Glu Ile Val Asp Ser
 100 105 110
 Tyr Leu Pro Val Ile Leu Asp Ile Ile Lys Gly Glu Met Ser Arg Pro
 115 120 125
 Gly Glu Val Cys Ser Ala Leu Asn Leu Cys Glu Ser Leu Gln Lys His
 130 135 140
 Leu Ala Glu Leu Asn His Gln Lys Gln Leu Glu Ser Asn Lys Ile Pro
 145 150 155 160
 Glu Leu Asp Met Thr Glu Val Val Ala Pro Phe Met Ala Asn Ile Pro
 165 170 175
 Leu Leu Leu Tyr Pro Gln Asp Gly Pro Arg Ser Lys Pro Gln Pro Lys
 180 185 190
 Asp Asn Gly Asp Val Cys Gln Asp Cys Ile Gln Met Val Thr Asp Ile
 195 200 205
 Gln Thr Ala Val Arg Thr Asn Ser Thr Phe Val Gln Ala Leu Val Glu
 210 215 220
 His Val Lys Glu Glu Cys Asp Arg Leu Gly Pro Gly Met Ala Asp Ile
 225 230 235 240
 Cys Lys Asn Tyr Ile Ser Gln Tyr Ser Glu Ile Ala Ile Gln Met Met
 245 250 255
 Met His Met Asp Gln Gln Pro Lys Glu Ile Cys Ala Leu Val Gly Phe
 260 265 270
 Cys Asp Glu Val Lys Glu Met Pro Met Gln Thr Leu Val Pro Ala Lys
 275 280 285

ES 2 872 403 T3

Val Ala Ser Lys Asn Val Ile Pro Ala Leu Glu Leu Val Glu Pro Ile
 290 295 300

Lys Lys His Glu Val Pro Ala Lys Ser Asp Val Tyr Cys Glu Val Cys
 305 310 315 320

Glu Phe Leu Val Lys Glu Val Thr Lys Leu Ile Asp Asn Asn Lys Thr
 325 330 335

Glu Lys Glu Ile Leu Asp Ala Phe Asp Lys Met Cys Ser Lys Leu Pro
 340 345 350

Lys Ser Leu Ser Glu Glu Cys Gln Glu Val Val Asp Thr Tyr Gly Ser
 355 360 365

Ser Ile Leu Ser Ile Leu Leu Glu Glu Val Ser Pro Glu Leu Val Cys
 370 375 380

Ser Met Leu His Leu Cys Ser Gly Thr Arg Leu Pro Ala Leu Thr Val
 385 390 395 400

His Val Thr Gln Pro Lys Asp Gly Gly Phe Cys Glu Val Cys Lys Lys
 405 410 415

Leu Val Gly Tyr Leu Asp Arg Asn Leu Glu Lys Asn Ser Thr Lys Gln
 420 425 430

Glu Ile Leu Ala Ala Leu Glu Lys Gly Cys Ser Phe Leu Pro Asp Pro
 435 440 445

Tyr Gln Lys Gln Cys Asp Gln Phe Val Ala Glu Tyr Glu Pro Val Leu
 450 455 460

Ile Glu Ile Leu Val Glu Val Met Asp Pro Ser Phe Val Cys Leu Lys
 465 470 475 480

Ile Gly Ala Cys Pro Ser Ala His Lys Pro Leu Leu Gly Thr Glu Lys
 485 490 495

Cys Ile Trp Gly Pro Ser Tyr Trp Cys Gln Asn Thr Glu Thr Ala Ala
 500 505 510

Gln Cys Asn Ala Val Glu His Cys Lys Arg His Val Trp Asn
 515 520 525

<210> 13
 <211> 81
 <212> PRT
 <213> H. sapiens

5

<400> 13

ES 2 872 403 T3

Ser Leu Pro Cys Asp Ile Cys Lys Asp Val Val Thr Ala Ala Gly Asp
 1 5 10 15

Met Leu Lys Asp Asn Ala Thr Glu Glu Glu Ile Leu Val Tyr Leu Glu
 20 25 30

Lys Thr Cys Asp Trp Leu Pro Lys Pro Asn Met Ser Ala Ser Cys Lys
 35 40 45

Glu Ile Val Asp Ser Tyr Leu Pro Val Ile Leu Asp Ile Ile Lys Gly
 50 55 60

Glu Met Ser Arg Pro Gly Glu Val Cys Ser Ala Leu Asn Leu Cys Glu
 65 70 75 80

Ser

5 <210> 14
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido Psap

<400> 14

Leu Glu Lys Thr Cys Asp Trp Leu Pro Lys Pro Asn Met Ser
 1 5 10

15 <210> 15
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido Psap

<400> 15

25 Asp Trp Leu Pro Lys Pro Asn Met Ser
 1 5

30 <210> 16
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido Psap

<400> 16

Cys Asp Trp Leu Pro Lys Pro Asn Met
 1 5

40 <210> 17
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 872 403 T3

<220>
 <223> Péptido Psap

5 <400> 17

Thr Cys Asp Trp Leu Pro Lys Pro Asn
 1 5

<210> 18
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido Psap

<400> 18

Lys Thr Cys Asp Trp Leu Pro Lys Pro
 1 5

20 <210> 19
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido Psap

<400> 19

30 Glu Lys Thr Cys Asp Trp Leu Pro Lys
 1 5

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

35 <220>
 <223> Péptido Psap

40 <400> 20

Leu Glu Lys Thr Cys Asp Trp Leu Pro
 1 5

45 <210> 21
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Péptido Psap

<400> 21

Asp Trp Leu Pro Lys Pro Asn Met Ser
 1 5

55 <210> 22
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60

ES 2 872 403 T3

<220>
 <223> Péptido Psap

 <400> 22
 5 Cys Asp Trp Leu Pro Lys Pro Asn Met
 1 5

 <210> 23
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido Psap
 15 <400> 23

 Thr Cys Asp Trp Leu Pro Lys Pro Asn
 1 5

 20 <210> 24
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Péptido Psap

 <400> 24

 Lys Thr Cys Asp Trp Leu Pro Lys Pro
 30 1 5

 <210> 25
 <211> 9
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido Psap
 40 <400> 25

 Glu Lys Thr Cys Asp Trp Leu Pro Lys
 1 5

 <210> 26
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido Psap
 50 <400> 26

 Leu Glu Lys Thr Cys Asp Trp Leu Pro
 55 1 5

 <210> 27
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60

<220>
 <223> Péptido Psap

 <400> 27
 5
 Asp Trp Leu Pro Lys Pro Asn Met
 1 5

 <210> 28
 <211> 8
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido Psap
 15
 <400> 28

 Cys Asp Trp Leu Pro Lys Pro Asn
 1 5

 20 <210> 29
 <211> 8
 <212> PRT

 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido Psap

 <400> 29

 Thr Cys Asp Trp Leu Pro Lys Pro
 30 <210> 30
 <211> 8
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido Psap
 40 <400> 30

 Lys Thr Cys Asp Trp Leu Pro Lys
 1 5

 <210> 31
 45 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 50 <223> Péptido Psap

 <400> 31

 Glu Lys Thr Cys Asp Trp Leu Pro
 1 5

 55 <210> 32
 <211> 7
 <212> PRT
 60 <213> Secuencia artificial

ES 2 872 403 T3

<220>
 <223> Péptido Psap

 <400> 32
 5

 Asp Trp Leu Pro Lys Pro Asn
 1 5

 <210> 33
 <211> 7
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido Psap
 15
 <400> 33

 Cys Asp Trp Leu Pro Lys Pro
 1 5

 20 <210> 34
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Péptido Psap

 <400> 34

 Thr Cys Asp Trp Leu Pro Lys
 30 1 5

 <210> 35
 <211> 7
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido Psap
 40
 <400> 35

 Lys Thr Cys Asp Trp Leu Pro
 1 5

 <210> 36
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido Psap
 50
 <400> 36

 Asp Trp Leu Pro Lys Pro
 55 1 5

 <210> 37
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60

<220>
 <223> Péptido Psap

 <400> 37
 5

 Thr Cys Asp Trp Leu Pro
 1 5

 <210> 38
 <211> 5
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido Psap
 15

 <400> 38

 Cys Asp Trp Leu Pro
 1 5

 20 <210> 39
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Péptido Psap

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 30 <222> (1)..(1)
 <223> D-aminoácido Acetilado

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 35 <222> (3)..(3)
 <223> D-aminoácido

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 40 <222> (4) .. (4)
 <223> Pro amidada

 <400> 39

 Asp Trp Leu Pro
 45 1

 <210> 40
 <211> 4
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido Psap

 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Asp acetilada

 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Pro amidada

ES 2 872 403 T3

<400> 40

Asp Trp Leu Pro
1

5 <210> 41
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido Psap

<400> 41

Asp Trp Ala Pro
1

15
20 <210> 42
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido Psap

25 <400> 42

Asp Tyr Leu Pro Lys
1 5

30 <210> 43
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Péptido Psap

<400> 43

Asp Trp Val Pro Lys
1 5

40 <210> 44
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido Psap

<400> 44

50
Asp Trp Leu Pro Arg
1 5

55 <210> 45
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> Péptido Psap

<400> 45

Asp Trp Ala Pro Lys
1 5

5 <210> 46
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Péptido Psap

<400> 46

Asp Tyr Leu Pro
1

15 <210> 47
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Péptido Psap

<220>
25 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
<222> (1)..(1)
<223> D-aminoácido

<220>
30 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
<222> (3)..(3)
<223> D-aminoácido

<400> 47
35

Asp Trp Leu Pro
1

<210> 48
<211> 4
40 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
45 <223> Péptido Psap

<220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
<222> (2) .. (2)
<223> D-aminoácido

<220>
50 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
<222> (4) .. (4)
<223> D-aminoácido

55 <400> 48

Asp Trp Leu Pro
1

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende un péptido Psap para uso en el tratamiento de un sujeto con cáncer, en el que el sujeto ha sido identificado por tener un cáncer que expresa CD36.
2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el nivel de expresión de CD36 se mide como un nivel de proteína CD36.
- 10 3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemia, cáncer de páncreas, glioblastoma multiforme, astrocitoma o melanoma.
- 15 4. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el péptido Psap comprende la secuencia de aminoácidos CDWLPK (SEQ ID NO: 1), DWLPK (SEQ ID NO: 2) o DWLP (SEQ ID NO: 3), o una variante de sustitución de aminoácidos del mismo, en la que la sustitución de aminoácidos es:
- 20 a) Tirosina (Y) por triptófano (W);
b) una sustitución de aminoácidos por leucina (L) seleccionada de valina (V), o alanina (A), o un aminoácido no canónico de tamaño similar, o un derivado del mismo;
- 25 c) Arginina (R) por lisina (K);
d) un isómero D de ácido aspártico (D) por un isómero L de ácido aspártico (D) y/o un isómero D de leucina (L) por un isómero L de leucina (L);
e) un isómero D de triptófano (W) por un isómero L de triptófano (W) y/o un isómero D de prolina (P) por un isómero L de prolina (P); o combinaciones de los mismos.
- 30 5. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el péptido Psap tiene una longitud de 50 aminoácidos o menos.
- 35 6. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el péptido Psap tiene una longitud de 30 aminoácidos o menos.
7. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el péptido Psap tiene una longitud de 15 aminoácidos o menos.
- 40 8. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el péptido Psap tiene una longitud de 6 aminoácidos o menos.
9. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el péptido Psap es un péptido cíclico.
10. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-9, en la que el aminoácido no canónico de tamaño similar es metilvalina, metileucina, o sarcosina.

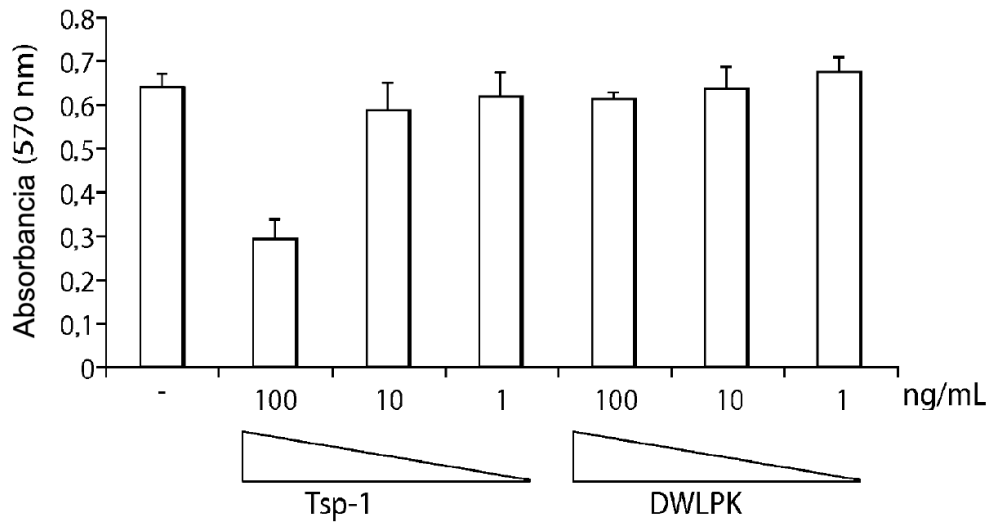


Fig. 1A

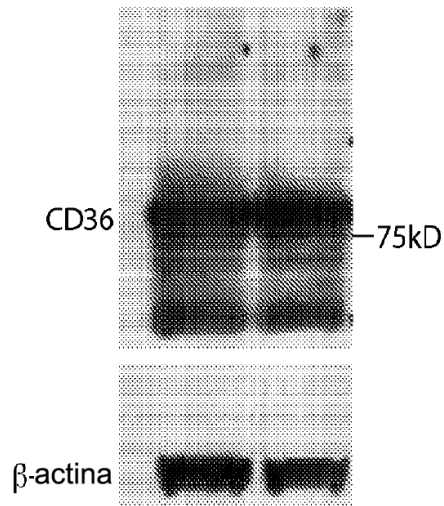


Fig. 1B

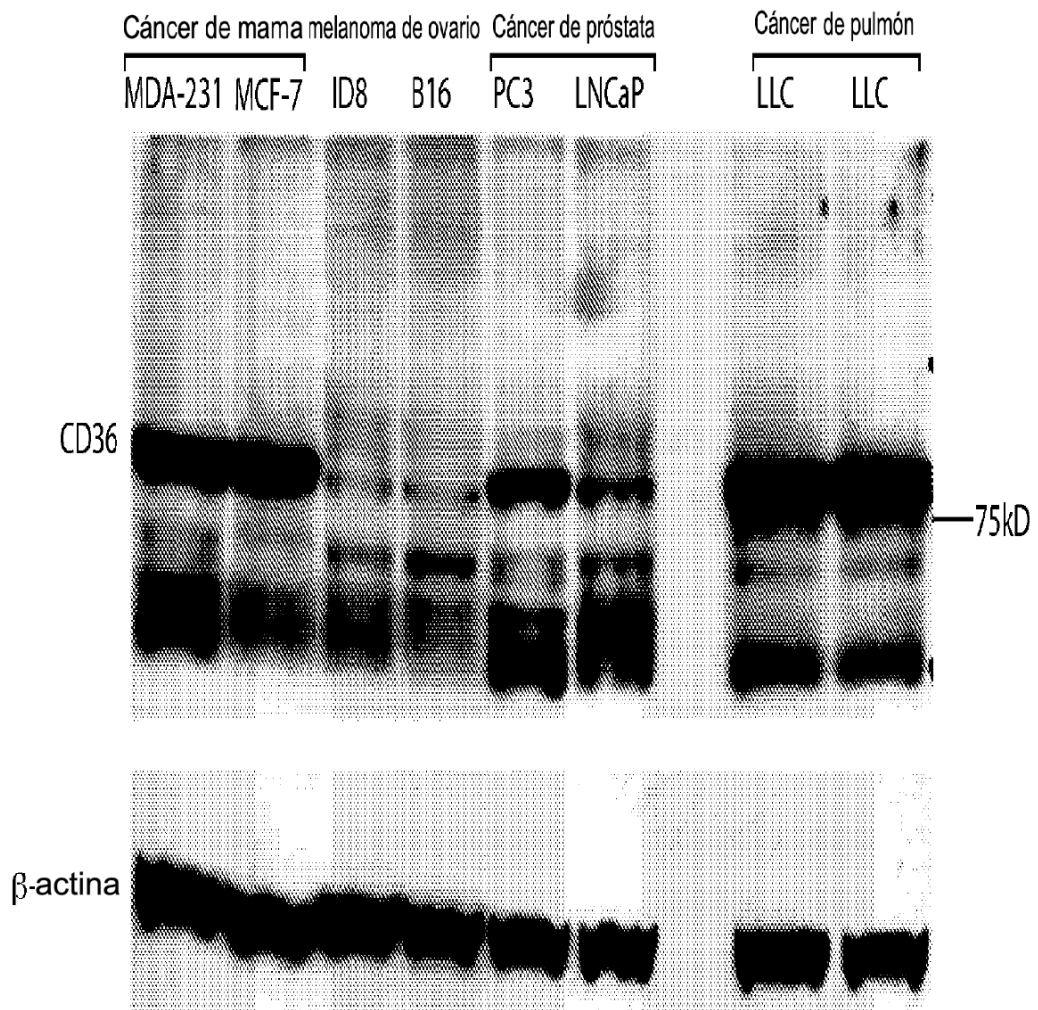


Fig. 2

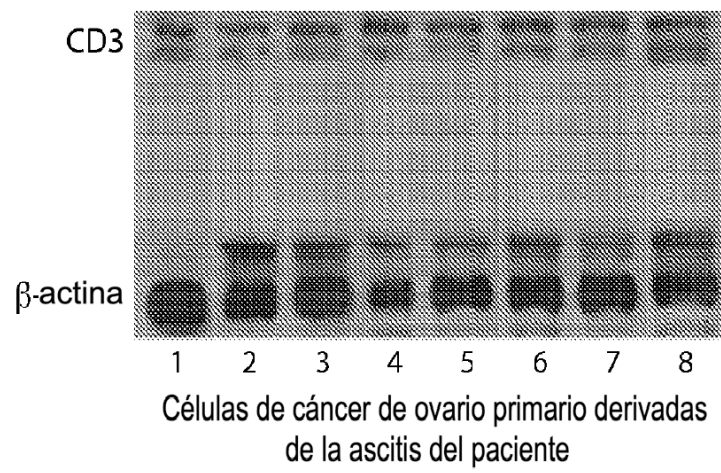


Fig. 3

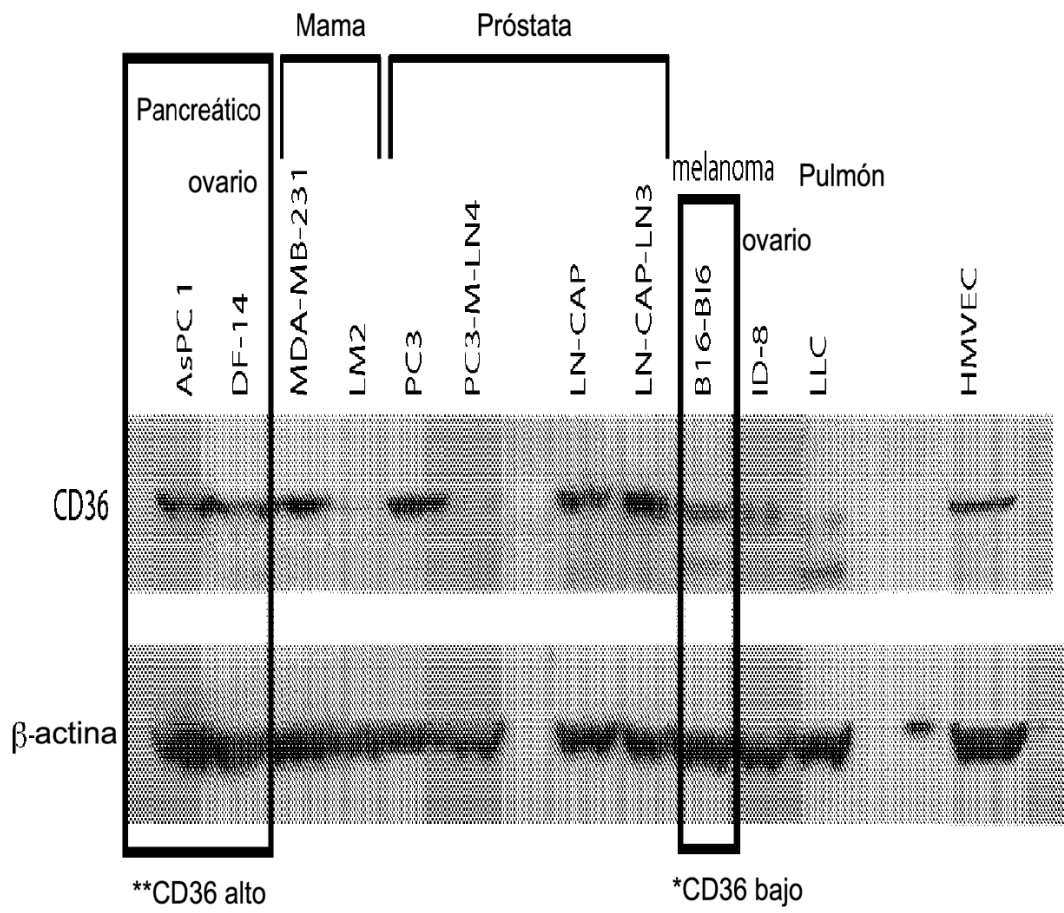


Fig. 4

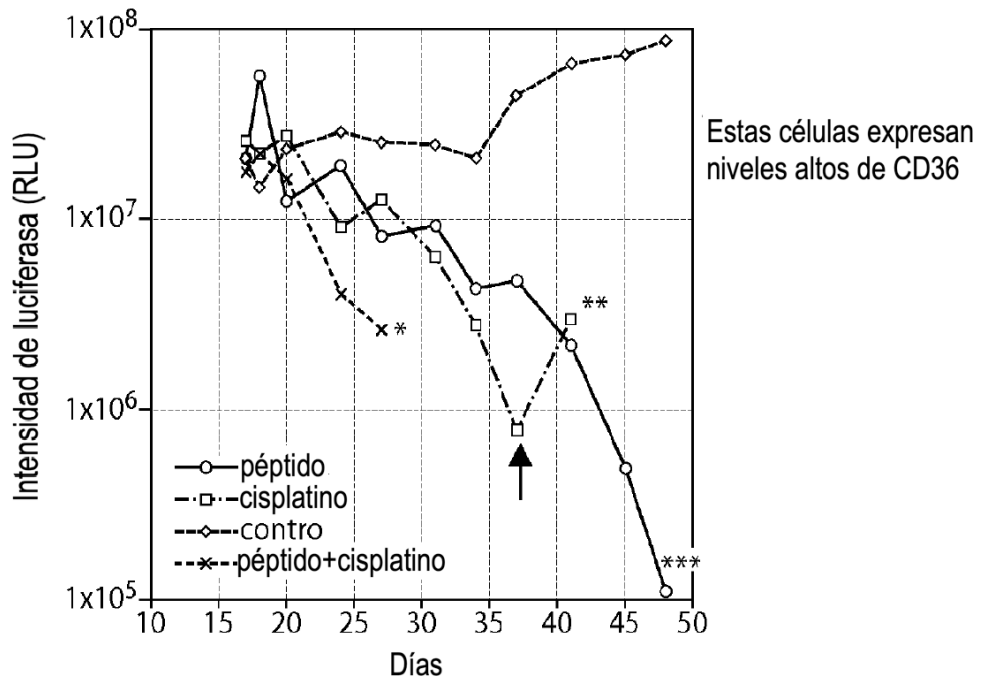


Fig. 5

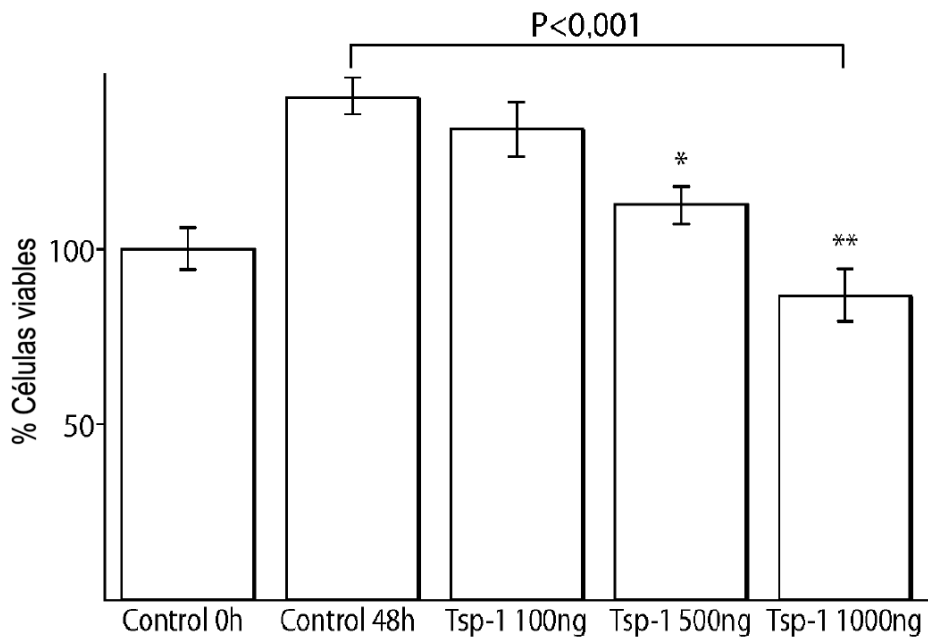


Fig. 6

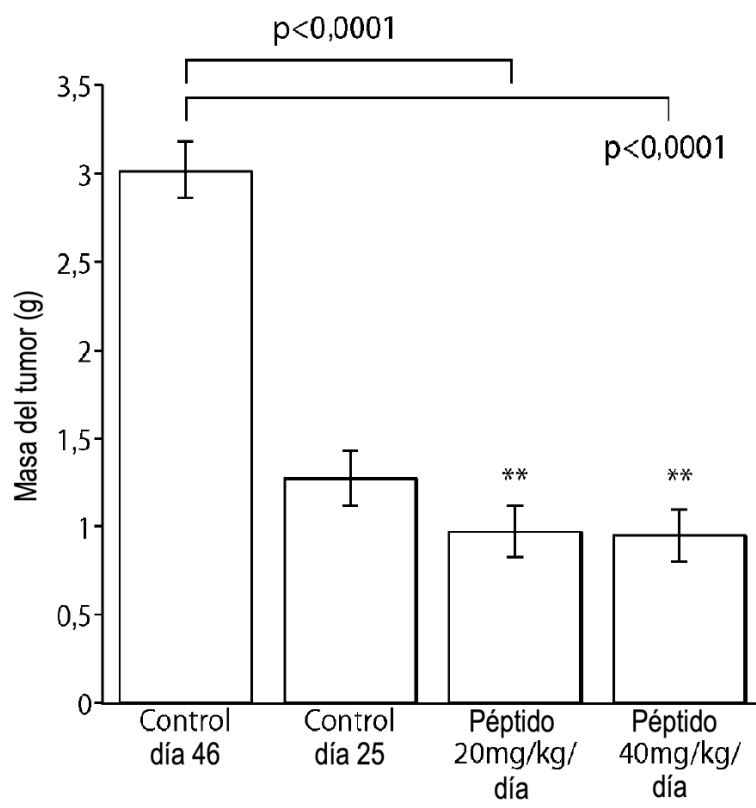


Fig. 7

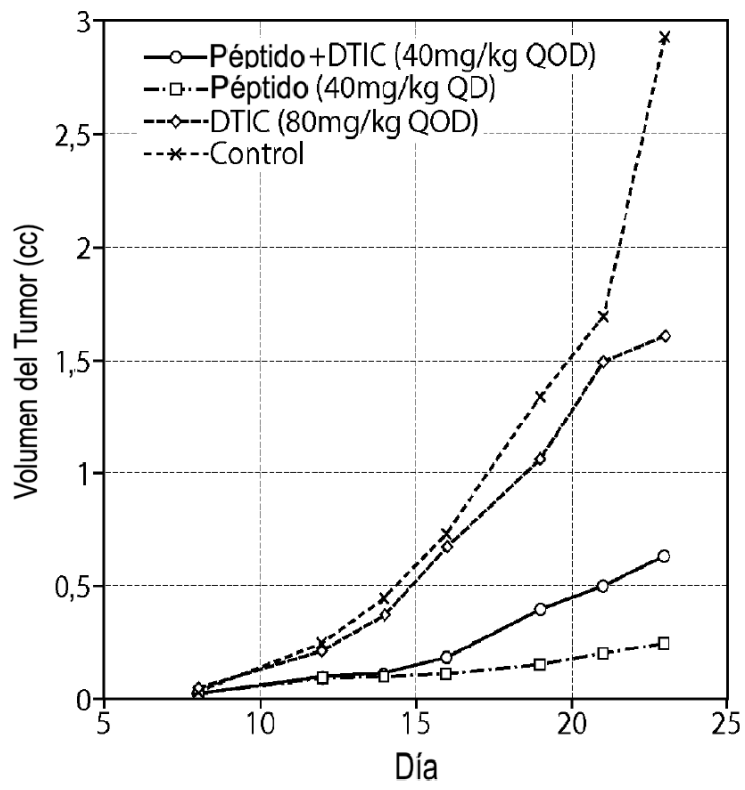


Fig. 8