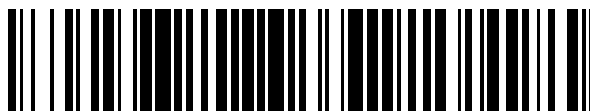


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 408**

51 Int. Cl.:  
**C07K 14/47** (2006.01)  
**C07K 17/08** (2006.01)  
**G01N 33/564** (2006.01)  
**G01N 33/68** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09167004 .2**  
96 Fecha de presentación: **31.07.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2284188**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2011**

54 Título: **Detección de anticuerpos anti-proteína P ribosómica mediante péptidos sintéticos**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.11.2012**

73 Titular/es:  
**TOSCANA BIOMARKERS S.R.L. (100.0%)**  
**Via Fiorentina, 1**  
**53100 Siena, IT**

72 Inventor/es:  
**PRATESI, FEDERICO;**  
**ALCARO, MARIA CLAUDIA;**  
**CHELLI, MARIO;**  
**FANTINI, PAOLO;**  
**LOLLI, FRANCESCO;**  
**PAOLINI, ILARIA;**  
**PAPINI, ANNA MARIA;**  
**ROVERO, PAOLO y**  
**MIGLIORINI, PAOLA**

74 Agente/Representante:  
**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 390 408 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

Detección de anticuerpos anti-proteína P ribosómica mediante péptidos sintéticos

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a procedimientos para la identificación de anticuerpos de diagnóstico en enfermedades autoinmunitarias tales como lupus eritematoso sistémico (LES) y, por lo tanto, herramientas útiles para el diagnóstico o tratamiento terapéutico de LES.

**Estado de la técnica**

10 El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por la presencia de anticuerpos contra componentes nucleares y contra proteínas ribosómicas. Se ha mostrado que los anticuerpos contra los tres componentes proteicos de la subunidad ribosómica 60S, llamados P0, P1 y P2, están asociados específicamente con LES y se detectan más frecuentemente en la enfermedad activa, especialmente en pacientes con nefritis [K.B. Elkon *et al.*, *J. Exp. Med.* 1985, 162, 459; A.M. Francoeur *et al.*, *J. Immunol.* 1985, 135, 2378; E. Bonfa *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 1987, 317, 265]. Los anticuerpos anti-P ribosómica se identificaron en sueros de pacientes de LES mediante análisis de inmunotinción en extractos ribosómicos.

15 Se ha verificado que el determinante antigénico de las proteínas P ribosómicas está localizado en la región C-terminal de la proteína ribosómica eL12 del organismo *Artemia salina* [K. Elkon *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1986, 83, 7419]. Se ha demostrado que un procedimiento basado en el uso de un péptido que comprende los 22 últimos aminoácidos (C-22: H-Lys-Lys-Glu-Glu-Lys-Lys-Glu-Glu-Ser-Glu-Glu-Glu-Asp-Glu-Asp-Met-Gly-Phe-Gly-Leu-Phe-Asp-OH, SEQ ID No.1) [N. Brot *et al.*, US4865970] detecta autoanticuerpos específicos de LES en aproximadamente un 10-20% de los sueros de pacientes [K. Elkon *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1988, 85, 5186; F.B. Karassa *et al.*, *Arthritis Rheum.* 2006, 54, 312]. La sensibilidad del ELISA basado en el péptido C-22 mejoró adicionalmente usando el péptido antigénico múltiple de cuatro ramas (MAP) de C-22 [B.F. Bruner *et al.*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005, 1051, 390] o los últimos 13 aminoácidos C-terminales [L. Caponi *et al.*, *J. Immunol. Methods* 1995, 179, 193]. No obstante, se han efectuado algunos estudios para identificar epítomos conformacionales [E. Koren *et al.*, *J. Clin. Invest.* 1992, 89, 1236; M. Mahler *et al.*, *Clin. Vaccine Immunol.* 2006, 13, 77] o diferentes regiones epitópicas de proteínas P ribosómicas [N. Fabien *et al.*, *J. Autoimmun.* 1999, 13, 103]. Un examen peptídico por las secuencias aminoacídicas completas de P0, P1 y P2 humanas confirmó la inmunodominancia reseñada del epítomo C-terminal [M. Mahler *et al.*, *J. Mol. Med.* 2003, 81, 194]. No se demostró que péptidos centrales o N-terminales fueran más activos que C-22 en las condiciones de ensayo. Una cartografía epitópica adicional, efectuada sobre la secuencia completa de la proteína ribosómica P0 humana, demostró la presencia de otras regiones antigénicas menos activas que C-22 [B.F. Bruner *et al.*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005, 1051, 390].

**Descripción de la invención**

Es un problema técnico aún no resuelto por la técnica anterior la provisión de herramientas de diagnóstico específicas y fiables para enfermedades autoinmunitarias, específicamente LES.

35 La presente invención se refiere al uso de péptidos derivados de la porción N-terminal de la proteína ribosómica P1, que sorprendentemente detectan autoanticuerpos específicos en sueros de pacientes de LES. Además, es otra realización de la presente invención el desarrollo de un procedimiento basado en péptidos más sensible de detección de LES. Los péptidos de la presente invención, también conjugados con una resina, pueden usarse para tratamientos terapéuticos de pacientes de LES.

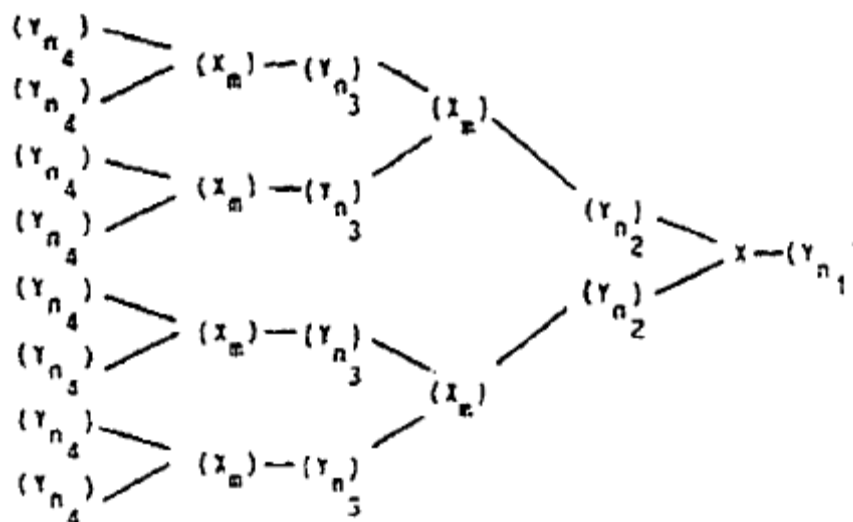
40 Los autores efectuaron una cartografía epitópica completa de las secuencias de las proteínas P1 y P2 humanas. Se sintetizaron 14 péptidos de 20 aminoácidos con una superposición de 5 aminoácidos que comprende las regiones N-terminales. Se obtuvieron los péptidos como productos puros (pureza >95%) y se ensayaron en 25 sueros de pacientes de LES y 68 donantes de sangre sanos.

45 Se ha encontrado sorprendentemente, y es objeto de la presente invención, que un péptido derivado de la región N-terminal de la proteína P1 ribosómica, de 10-20 aminoácidos, tiene un papel muy eficaz en el reconocimiento de autoanticuerpos típicos de enfermedades autoinmunitarias y es por lo tanto una herramienta útil para el diagnóstico o tratamiento terapéutico de LES.

Es un objeto de la invención un péptido ramificado multimérico consistente en:

- una estructura nuclear de MAP;
- 50 - un péptido lineal consistente en una secuencia aminoacídica de al menos 10 aa comprendida en la secuencia de SEQ ID No.2, unido mediante un enlace carbamido con cada uno de los residuos aminoterminales de la estructura nuclear de MAP, en el que los péptidos lineales son iguales o diferentes entre sí.

Según la invención, una estructura nuclear de MAP es:



en la que X es un aminoácido que tiene al menos dos residuos aminofuncionales, Y es un aminoácido seleccionado del grupo de alanina, glicina o arginina, m es 0 o 1, n<sub>1</sub>, n<sub>2</sub>, n<sub>3</sub> y n<sub>4</sub> son números enteros comprendidos entre 0 y 10 y en la que los enlaces son enlaces carbamido.

- 5 Como es conocido por la bibliografía científica [J.P. Tam, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1988, 85, 5409], la estructura de MAP se caracteriza por un núcleo aminoacídico inmunológicamente inerte, generalmente un núcleo ramificado de lisina o de lisina y alanina, al que se unen una serie de copias idénticas de la secuencia antigénica de interés, generalmente 4 u 8 copias. La expresión "núcleo inmunológicamente inerte" significa que, cuando se usan MAP como inmunógenos, no inducen la producción de anticuerpos dirigidos contra el núcleo aminoacídico central.
- 10 Preferiblemente, el péptido ramificado multimérico es un péptido ramificado tetramérico y los péptidos lineales consisten en una secuencia aminoacídica perteneciente al siguiente grupo: aa 1-20 de la SEQ. ID No.2; aa 1-10 de la SEQ. ID No.2; aa 6-16 de la SEQ ID No. 2; aa 11-20 de la SEQ ID No.2, como en el esquema siguiente:

1	SEQ. ID nº 2	Leu-Ile-Lys-Ala-Ala-Gly-Val-Asn-Val-Glu-Pro-Phe-Trp-Pro-Gly-Leu-Phe-Ala-Lys-Ala
2	aa 1-10 de la SEQ. ID No.2	Leu-Ile-Lys-Ala-Ala-Gly-Val-Asn-Val-Glu
3	aa 6-16 de la SEQ. ID No.2	Gly-Val-Asn-Val-Glu-Pro-Phe-Trp-Pro-Gly-Leu
4	aa 11-20 de la SEQ. ID No.2	Pro-Phe-Trp-Pro-Gly-Leu-Phe-Ala-Lys-Ala

- 15 Preferiblemente, el MAP comprende 4 copias idénticas de los péptidos anteriormente reseñados. Con detalle, se prefieren los siguientes MAP que contienen las secuencias aminoacídicas anteriores:

5	(Leu-Ile-Lys-Ala-Ala-Gly-Val-Asn-Val-Glu-Pro-Phe-Trp-Pro-Gly-Leu-Phe-Ala-Lys-Ala) <sub>4</sub> -Lys <sub>2</sub> -Lys-betaAla
6	(Leu-Ile-Lys-Ala-Ala-Gly-Val-Asn-Val-Glu) <sub>4</sub> -Lys <sub>2</sub> -Lys-betaAla
7	(Gly-Val-Asn-Val-Glu-Pro-Phe-Trp-Pro-Gly-Leu) <sub>4</sub> -Lys <sub>2</sub> -Lys-betaAla
8	(Pro-Phe-Trp-Pro-Gly-Leu-Phe-Ala-Lys-Ala) <sub>4</sub> -Lys <sub>2</sub> -Lys-betaAla

Es otro objeto de la invención una composición peptídica que comprende al menos un péptido ramificado multimérico como se da a conocer anteriormente y un péptido ramificado tetramérico adicional que comprende una estructura nuclear de MAP y 4 péptidos lineales que tienen la secuencia aminoacídica 10-22 de la SEQ ID No.1.

- 20 Es otro aspecto de la presente invención el desarrollo de un procedimiento de diagnóstico para aumentar la especificidad de los ensayos inmunológicos. El procedimiento de diagnóstico preferido se efectúa ensayando los péptidos 1-8 y el MAP de cuatro ramas de los últimos 13 aminoácidos C-terminales de la proteína ribosómica eL12 del organismo *Artemia salina* (SEQ ID. No.1: Glu-Glu-Glu-Asp-Glu-Asp-Met-Gly-Phe-Gly-Leu-Phe-Asp).

El péptido ramificado multimérico en formato MAP tiene la siguiente estructura:

9	(Glu-Glu-Glu-Asp-Glu-Asp-Met-Gly-Phe-Gly-Leu-Phe-Asp) <sub>4</sub> -Lys <sub>2</sub> -Lys-betaAla
---	---

El uso combinado de las dos regiones antigénicas diferentes permitió detectar la presencia y/o medir los niveles de anticuerpos anti-proteína P ribosómica en muestras de fluidos biológicos en un número aumentado de pacientes con LES.

5 El ensayo inmunológico basado en los péptidos preferidos comprendidos en la SEQ. ID No. 1 y en el MAP tetramérico ramificado de fórmula 9 puede efectuarse mezclándolos durante la etapa de recubrimiento o usándolos en paralelo, como en experimentos multiplexados.

10 Es otro objeto de la invención el uso de un péptido consistente en una secuencia aminoacídica de al menos 10 aa de la secuencia de SEQ ID No.2, para la detección *in vitro* de autoanticuerpos específicos de una enfermedad autoinmunitaria. Preferiblemente, dicho péptido consiste en una secuencia aminoacídica perteneciente al siguiente grupo: aa 1-20 de la SEQ. ID No. 2; aa 1-10 de la SEQ. ID No.2; aa 6-16 de la SEQ. ID No.2; aa 11-20 de la SEQ. ID NO.2.

Los péptidos de la invención pueden estar unidos a un soporte sólido.

15 Es otro objeto de la invención un kit de inmunodiagnóstico para detectar autoanticuerpos específicos de una enfermedad autoinmunitaria, que comprende como reactivo selectivo el péptido o la composición como se da a conocer anteriormente. Preferiblemente, la enfermedad autoinmunitaria es LES.

Es otro objeto de la invención un procedimiento para detectar autoanticuerpos específicos de una enfermedad autoinmunitaria en una muestra de fluido, que comprende la etapa de incubar dicha muestra de fluido con el péptido o la composición como se da a conocer anteriormente, y detectar los anticuerpos unidos. Preferiblemente, la enfermedad autoinmunitaria es LES.

20 Para efectuar el ensayo inmunológico, los péptidos pueden adsorberse o ligarse covalentemente o modificarse con un portador para unirlos a un soporte sólido (por ejemplo, chips, microesferas, oro, poliestireno, recipientes o pocillos de reacción, placa de microvaloración). En una primera etapa del procedimiento de ensayo, se pone en contacto y se incuba la muestra de fluido biológico a analizar con el péptido preferido ligado con el soporte sólido. Por tanto, cualquier anticuerpo anti-proteína P ribosómica que esté posiblemente presente en la muestra se une específicamente al péptido preferido, produciendo un complejo antígeno/anticuerpo. Los anticuerpos anti-proteína P ribosómica a detectar en el inmunoensayo son inmunoglobulinas IgG. La evaluación de la presencia y la cuantificación del complejo de antígeno/anticuerpo puede efectuarse con un biosensor espectroscópico, piezoeléctrico o electroquímico.

30 En una realización preferida, el procedimiento anteriormente descrito es un ensayo inmunológico ELISA en que un anticuerpo indicador, como uno anti-IgG humana, está conjugado con una enzima y se añade para medir la valoración de anticuerpo mediante un transductor espectroscópico.

35 En otra realización preferida de la presente invención, pueden usarse los péptidos como se dan a conocer anteriormente, en forma libre o unidos a resinas apropiadas, para el tratamiento de pacientes afectados por LES ya que, gracias a su alta especificidad de reconocimiento de anticuerpo, pueden usarse para la retirada selectiva de anticuerpo y también la inmunomodulación de la enfermedad.

#### Descripción detallada de la invención

Se proporcionan ejemplos que dan a conocer la preparación de algunos péptidos según la invención a continuación con fines ilustrativos y no limitantes de la invención.

#### Ejemplo 1- Síntesis peptídica

40 Se seleccionaron las secuencias peptídicas después de una cartografía epitópica efectuada en la secuencia completa de las proteínas P1 y P2 ribosómicas humanas. Se sintetizaron los péptidos usando una resina Wang precargada con el aminoácido C-terminal de la secuencia o con el núcleo de MAP y siguiendo la estrategia de péptidos en fase sólida Fmoc/tBu. Se llevaron a cabo las desprotecciones de Fmoc durante 20 min con piperidina al 20% en DMF. Se efectuaron las reacciones de acoplamiento tratando la resina durante 45 min con una solución de los aminoácidos protegidos con Fmoc y HOBt 0,5 M en DMF (2,5 eq.), una solución de TBTU 0,5 M en DMF (2,5 eq.) y NMM 4 M en DMF (5 eq.). Se llevaron a cabo la escisión de péptidos de la resina y la desprotección de las cadenas laterales aminoacídicas durante 3 h con TFA/tioanisol/etanoditol/fenol/H<sub>2</sub>O (82,5:5:2,5:5:5). Se precipitaron los productos brutos con Et<sub>2</sub>O frío, se centrifugaron y se liofilizaron. Se obtuvieron los péptidos puros mediante HPLC con una pureza >95% y se caracterizaron mediante espectrometría de masas (ESI-Orbitrap y/o MALDI-TOF).

#### 50 Ejemplo 2. Detección de anticuerpo por ELISA

Se adsorbió un péptido, preparado como se describe en el ejemplo 1 y diluido en tampón carbonato 0,05 M (pH 9,6) o en tampón PBS (pH 7,4), sobre placas de microvaloración de 96 pocillos durante 4 h a ta. Se trataron los pocillos durante 1 h a ta con FBS (FBS al 5% en PBS). Se cargaron entonces muestras de suero de pacientes (diluidas

1:100) en la placa y se dejaron reaccionar durante una noche a +4°C. Después de lavar las placas, se añadió un anticuerpo anti-IgG humana conjugado con la enzima fosfatasa alcalina y se incubó durante 3 h a ta. Después de lavar, se añadió el sustrato de fosfatasa alcalina fosfato de p-nitrofenilo a los pocillos. Después de inactivar la reacción enzimática con NaOH 1 M, se evaluó la absorbancia a una longitud de onda de 405 nm.

### 5 Ejemplo 3. ELISA basado en el uso simultáneo de los péptidos 1 y 9

Para conseguir un inmunoensayo altamente sensible, se permitió adsorber una mezcla equimolar de los péptidos 1 y 9 en placas de microvaloración de 96 pocillos durante 4 h a ta. Se efectuó entonces el ensayo como se describe en el ejemplo 2.

#### Resultados

- 10 En total, se ensayaron mediante este procedimiento 25 muestras de suero de pacientes que padecen LES y 68 de suero de donantes de sangre sanos. Los resultados se reseñan en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de ELISA de los péptidos 1 y 5-9 con sueros de LES y de donantes sanos

Péptidos	Sueros positivos de LES	Sueros positivos de donantes sanos
1	8/25 (32%)	1/68 (1%)
5	4/23 (17%)	2/27 (7%)
9	15/102 (15%)	1%

- 15 Considerando que los anticuerpos anti-P ribosómica están presentes en un 10-20% de los sueros de pacientes con LES, se prefirieron como objeto de esta patente los péptidos que reconocían más de un 10-20% de los sueros de pacientes con LES.

- 20 El péptido 1 de fórmula (I) era capaz de reconocer anticuerpos en un 32% de los pacientes con LES y solo en 1% de los controles sanos. El péptido 1 y 9 reconocían diferentes poblaciones de autoanticuerpos en sueros de LES y el número total de sueros de LES positivos del péptido 1 y 9 es de 17/25 (68%). En particular, entre los 13 sueros de LES positivos del péptido 9, solo 4 de los sueros mostraron reactividad cruzada con el péptido 1. Usando un procedimiento basado en el péptido 1, fue posible detectar anticuerpos antirribosómicos en 3 sueros de LES negativos del péptido 9.

Los resultados demostraron la presencia de dos subclases diferentes de autoanticuerpos: una reactiva contra un dominio N-terminal de P1 humana y otra positiva de la región C-terminal común a las tres proteínas P ribosómicas.

- 25 El ajuste del procedimiento para evaluar los sueros de LES positivos del péptido 1 y 9 tiene una sensibilidad de un 68%.

### Ejemplo 4. Detección de anticuerpo por ELISA covalente

- 30 Se ligó covalentemente un péptido, preparado como se describe en el ejemplo 1, con una placa de microvaloración de 96 pocillos (placa de unión carboxilo o amina) usando sulfo-N-hidroxisuccinimida y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. El acoplamiento peptídico tuvo lugar durante 2 h a ta. Se bloqueó la placa durante 1 h con FBS al 5% en PBS o con Gly 0,5 M (pH 8). Se diluyeron las muestras de suero de los pacientes 1:100 en tampón de FBS y se cargaron entonces sobre la placa durante 1,5 h a ta. Después de lavar las placas, se añadió un anticuerpo anti-IgG humana conjugado con la enzima fosfatasa alcalina y se incubó durante 1,5 h a ta. Después de lavar, se añadió a los pocillos el sustrato de fosfatasa alcalina fosfato de p-nitrofenilo. Después de inactivar la reacción enzimática con NaOH 1 M, se evaluó la absorbancia a una longitud de onda de 405 nm.

#### Resultados

Los resultados para la detección de anticuerpo por ELISA covalente para los péptidos 1-4 se reseñan en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados de ELISA de los péptidos 1-4 con sueros de LES y de donantes sanos

Péptido	Sueros positivos de LES	Sueros positivos de donantes sanos
1	4/8 (50%)	0/6 (0%)
2	3/8 (37%)	0/6 (0%)
3	1/8 (12%)	0/6 (0%)
4	1/8 (12%)	0/6 (0%)

**Ejemplo 5. Conjugación de un péptido con resina para usos terapéuticos**

Se conjugó un péptido preparado como se describe en el ejemplo 1 con resina Sepharose preactivada con CNBr según los protocolos de reacción habituales aconsejados por los fabricantes para obtener un conjugado de resina-péptido. El producto así obtenido es útil, por ejemplo, para la preparación de placas para el diagnóstico o el tratamiento de pacientes aquejados de LES.

5

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> TOSCANA BIOMARKERS srl

<120> Detección de anticuerpos anti-proteína P ribosómica mediante péptidos sintéticos

<130> BE107151

10 <160> 2

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 22

<212> PRT

15 <213> *Artemia salina*

<400> 1

Lys Lys Glu Glu Lys Lys Glu Glu Ser Glu Glu Glu Asp Glu Asp Met  
 1 5 10 15

Gly Phe Gly Leu Phe Asp  
 20

<210> 2

<211> 20

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 2

Leu Ile Lys Ala Ala Gly Val Asn Val Glu Pro Phe Trp Pro Gly Leu  
 1 5 10 15

Phe Ala Lys Ala  
 20

**REIVINDICACIONES**

1. Un péptido ramificado multimérico consistente en:
  - una estructura nuclear de MAP;
  - un péptido lineal consistente en una secuencia aminoacídica de al menos 10 aa comprendida en la secuencia de SEQ ID No.2, unido mediante un enlace carbamido con cada uno de los residuos aminoterminales de la estructura nuclear de MAP, en el que los péptidos lineales son iguales o diferentes entre sí.
2. El péptido ramificado multimérico según la reivindicación 1, que es un péptido ramificado tetramérico y que consiste en la secuencia aminoacídica de los péptidos lineales pertenecientes al siguiente grupo: aa 1-20 de la SEQ. ID No.2; aa 1-10 de la SEQ. ID No.2; aa 6-16 de la SEQ. ID No.2; aa 11-20 de la SEQ. ID No.2.
3. Una composición peptídica que comprende al menos un péptido de las reivindicaciones 1 a 2 y un péptido ramificado tetramérico que comprende una estructura nuclear de MAP y 4 péptidos lineales que tienen la secuencia aminoacídica 10-22 de la SEQ ID No.1.
4. Uso de un péptido consistente en una secuencia aminoacídica de al menos 10 aa comprendida en la secuencia de SEQ ID No.2 para la detección *in vitro* de autoanticuerpos específicos de una enfermedad autoinmunitaria.
5. Uso del péptido según la reivindicación 4, en el que dicho péptido consiste en una secuencia aminoacídica perteneciente al siguiente grupo: aa 1-20 de la SEQ. ID No.2; aa 1-10 de la SEQ. ID No.2; aa 6-16 de la SEQ. ID No.2; aa 11-20 de la SEQ. ID NO.2.
6. El péptido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el péptido está unido a un soporte sólido.
7. Un kit de inmunodiagnóstico para detectar autoanticuerpos específicos de una enfermedad autoinmunitaria, que comprende como reactivo selectivo el péptido o la composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
8. El kit de inmunodiagnóstico según la reivindicación 7, en el que la enfermedad autoinmunitaria es LES.
9. Un procedimiento para detectar autoanticuerpos específicos de una enfermedad autoinmunitaria en una muestra de fluido, que comprende la etapa de incubar dicha muestra de fluido con el péptido o la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 precedentes, y detectar los anticuerpos unidos.
10. El procedimiento para detectar autoanticuerpos según la reivindicación 9, en el que la enfermedad autoinmunitaria es LES.
11. Un péptido según las reivindicaciones 1 a 3 para uso médico.