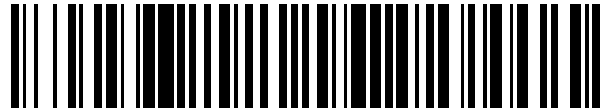


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 225**

51 Int. Cl.:

C07K 7/08 (2006.01)
C07K 5/10 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
C07K 7/06 (2006.01)
C07K 5/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2002 E 02759442 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 1523323**

54 Título: **Reactivos y procedimientos para terapias del músculo liso**

30 Prioridad:

23.08.2001 US 314535 P

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

02.12.2013

73 Titular/es:

**ARIZONA BOARD OF REGENTS (100.0%)
1475 North Scottsdale Road, SkySong Suite 200
Scottsdale AZ 85257-9908, US**

72 Inventor/es:

**BROPHY, COLLEEN;
KOMALAVILAS, PADMINI;
PANITCH, ALYSSA;
SEAL, BRANDON y
LOKESH, JOSHI**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 432 225 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

Reactivos y procedimientos para terapias del músculo liso

5 **Referencia cruzada**

Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos nº de serie 60/314.535 presentada el 23 de agosto de 2001.

10 **Declaración de financiación del gobierno**

El Gobierno de los Estados Unidos a través del Instituto Nacional de Salud, proporcionó ayuda financiera para este proyecto con la subvención nº RO1 HL58027-06. Por lo tanto, el Gobierno de los Estados Unidos puede poseer ciertos derechos sobre la presente invención.

15 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a los campos de la biología celular, biología molecular, productos farmacéuticos, y la biología del músculo liso.

20 **Antecedentes**

Existen tres tipos de músculos: cardíaco, esquelético y liso. Los músculos lisos se encuentran en las paredes de los vasos sanguíneos, vías respiratorias, tubo digestivo y aparato genitourinario. El calibre de los tubos revestidos por estos músculos depende de un equilibrio dinámico entre el estado de contracción y el estado de relajación de los músculos en estos órganos. En la contracción y relajación de los músculos lisos intervienen como mediadores diferentes vías de señalización dentro de los músculos.

Brophy y colaboradores publicaron en el *Journal of Vascular Surgery* vol. 29 nº 2, febrero de 1999, págs. 326-333 que la activación de la vía AMPc/PKA conduce a un aumento en la fosforilación de HSP20.

El trabajo de Arthur Beall *et al.* dan a conocer en el *Journal of Biochemical Chemistry* vol. 274, nº 16, 16 de abril de 1999, páginas 11344-11351 que HPS20 está fosforilada en serina-16 durante la relajación dependiente de nucleótidos cíclicos.

Brophy *et al.* en *Biology of Reproduction*, vol. 57 nº 6, diciembre de 1997, págs. 1354-1359, informa que el músculo liso de las arterias umbilicales es únicamente resistente a la relajación en el tratamiento con un activador de adenilato ciclasa.

En el *Journal of Biological Chemistry*, vol. 272, nº 1, págs. 11283-11287, Arthur Beall y colaboradores publicaron una corta secuencia de péptidos de una proteína citosólica de 20 kDa que se fosforila tras la activación de la vía de señalización del AMPc. La secuencia peptídica identificada corresponde a la pequeña proteína del choque térmico HSP20.

Las vías que provocan la relajación también inhiben la contracción. La contracción mantenida del músculo es un "espasmo" del músculo. Este espasmo se puede evitar activando las vías o sistemas que provocan la relajación, o en otras palabras, inhiben la contracción.

En su mayor parte, los músculos lisos son únicos, ya que carecen de la estructura ordenada de los músculos cardíacos y esqueléticos y porque son capaces de mantener contracciones tónicas con un uso mínimo de oxígeno. La contracción tónica patológica es un estado en el que los músculos se encuentran en espasmo.

Muchas enfermedades están asociadas al espasmo del músculo liso vascular ("vasoespasmo"), músculo liso que recubre los vasos sanguíneos. El vasoespasmo, del vaso sanguíneo produce el estrechamiento de la luz del vaso, lo que limita la circulación sanguínea. El espasmo de cualquier vaso sanguíneo lleva a la isquemia del órgano al que suministra sangre el vaso sanguíneo. La isquemia es la falta reversible de circulación sanguínea y de suministro de oxígeno a los tejidos. En caso de espasmo de los vasos en el corazón ello conduce a la isquemia cardíaca y/o infarto; el espasmo de los vasos en el cerebro conduce al accidente cerebrovascular; el espasmo de los vasos que irrigan el intestino conduce a la isquemia mesentérica, una falta de relajación de los vasos en el pene conduce a la impotencia, ya que la erección requiere la vasodilatación de los vasos sanguíneos de los cuerpos cavernosos (pene); y el espasmo de los vasos sanguíneos intracraneales conduce a las jaquecas.

La vasoconstricción excesiva (o vasodilatación inadecuada) ocurre también en otras enfermedades. La hipertensión (presión arterial alta) es causada por vasoconstricción excesiva, así como engrosamiento, de la pared del vaso, en particular en los vasos más pequeños de la circulación. Este proceso puede afectar también a los vasos de los pulmones, y producir hipertensión pulmonar (pulmón) y asma (broncoespasmo). Otros trastornos conocidos por estar

asociados a excesiva constricción, o a la inadecuada dilatación de los músculos lisos incluyen la toxemia del embarazo, el parto prematuro, la preeclampsia/eclampsia, la enfermedad o fenómeno de Raynaud, la fisura anal, la acalasia, la uremia hemolítica y la angina de Prinzmetal, una forma de espasmo coronario que produce la angina de pecho. El espasmo en las arterias coronarias también se produce durante la manipulación mecánica de las arterias coronarias, tales como durante la angioplastia y la colocación de la endoprótesis vascular. Este espasmo puede conducir a isquemia e infarto.

Las intervenciones quirúrgicas que involucran los vasos sanguíneos también se complican por vasoespasmo de los músculos lisos, lo que puede dar lugar a complicaciones tanto a corto plazo como a largo plazo incluyendo la restenosis y la oclusión vascular. Hay un patrón general en el que el vasoespasmo, si se mantiene, conduce a la remodelación constrictiva/hiperplasia de la íntima, y en última instancia a la oclusión vascular. Las intervenciones quirúrgicas correctivas, como la colocación de endoprótesis vasculares en un vaso sanguíneo, la angioplastia, y la implantación de dispositivos protésicos tales como fistulas y derivaciones para acceso a diálisis, están acompañados de daño al músculo liso. Esto conduce a la proliferación y migración de células del músculo liso. En última instancia esto conduce a la remodelación constrictiva y a la hiperplasia de la íntima. Este proceso conduce a la restenosis, al fallo del injerto protésico, al fallo de la endoprótesis y del injerto de endoprótesis vascular, al fallo del implante microvascular, a aterosclerosis y a vasculopatía del trasplante.

Aunque no completamente comprendida, hiperplasia de la íntima actúa como mediadora de una secuencia de fenómenos que incluyen la lesión de células endoteliales y la proliferación del músculo liso vascular y migración de los medios a la íntima. Esto está asociado a una modulación fenotípica de las células del músculo liso de un fenotipo contráctil a uno sintético.

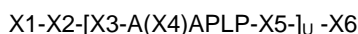
Las células del músculo liso "sintéticas" segregan proteínas de la matriz extracelular, lo que conduce a la oclusión vascular patológica, como se describió anteriormente. Por otra parte, el aumento de la proliferación y migración de células del músculo liso también puede dar lugar a tumores de células de músculo liso, tales como leiomiomas y leiomiomas.

Por lo tanto, sería de gran utilidad para identificar nuevos procedimientos y productos terapéuticos para tratar o inhibir el vasoespasmo del músculo liso, estimular la relajación de los músculos lisos, mejorar otras terapias que involucran a los músculos lisos, y para tratar e inhibir la proliferación y la migración de células del músculo liso.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos procedimientos y terapias para tratar o inhibir el vasoespasmo del músculo liso, estimular la relajación del músculo liso, mejorar otras terapias que involucran el músculo liso, y para tratar e inhibir la proliferación y migración de células del músculo liso.

En un aspecto, la presente invención proporciona polipéptidos que consisten en una secuencia de aminoácidos según la fórmula general I:



en la que X1 está ausente;

X2 está ausente o comprende un dominio de transducción;

X3 es 0, 1, 2, 3 o 4 aminoácidos de la secuencia WLRR (SEC. ID. n°: 1);

X4 se selecciona de entre el grupo constituido por S, T, Y, D, E, análogos de fosfoserina y análogos de fosfotirosina;

X5 es 0, 1, 2 o 3 aminoácidos de una secuencia del género Z1-Z2-Z3, en la que Z1 se selecciona de entre el grupo constituido por G y D;

Z2 se selecciona de entre el grupo constituido por L y K; y

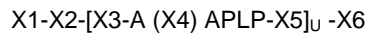
Z3 se selecciona de entre el grupo constituido por S y T;

X6 está ausente o comprende un dominio de transducción; y

en la que u es 1-5.

En una forma de realización preferida, X4 está fosforilado. En una forma de realización preferida adicional, al menos uno de X2 y X6 comprende un dominio de transducción.

En otro aspecto, la invención proporciona polipéptidos que consisten en una secuencia de aminoácidos según la fórmula general II:



- 5 en la que X1 está ausente;
- X2 está ausente o comprende un dominio de transducción de células;
- 10 X3 es 0-14 aminoácidos de la secuencia de la proteína 20 de choque térmico entre los restos 1 y 14 de la SEC. ID. N°: 297;
- X4 se selecciona del grupo que consiste de S, T, Y, D, E, hidroxilisina, hidroxiprolina, análogos de fosfoserina y análogos de fosfotirosina;
- 15 X5 es 0-140 aminoácidos de la proteína de choque térmico 20 entre los restos 21 y 160 de la SEC. ID. n°: 297;
- X6 está ausente o comprende un dominio de transducción de células, y
- 20 en el que al menos uno de X2 y X6 comprenden un dominio de transducción celular.

En una forma de realización preferida, X4 está fosforilado.

- 25 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas, que comprenden uno o más polipéptidos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 30 En otro aspecto, la presente invención proporciona secuencias de ácido nucleico aisladas que codifican un polipéptido de la presente invención. En aspectos adicionales, la presente invención proporciona vectores de expresión recombinante que comprenden las secuencias de ácido nucleico de la presente invención, y células anfitrionas transfectadas con los vectores de expresión recombinantes de la presente invención.

- 35 En otro aspecto, la invención proporciona mejores dispositivos biomédicos, en el que los dispositivos biomédicos comprenden uno o más polipéptidos de la presente invención dispuestos sobre o en el dispositivo biomédico. En diversas formas de realización, dichos dispositivos biomédicos incluyen endoprótesis vasculares, trasplantes, derivaciones, injertos de endoprótesis vascular, dispositivos de angioplastia, catéteres con balón, fístulas, y cualquier dispositivo implantable para la administración de fármacos.

- 40 En otro aspecto, la invención proporciona procedimientos para inhibir la proliferación y/o la migración de células del músculo liso, que comprende poner en contacto células del músculo liso con una cantidad eficaz para inhibir la proliferación de células del músculo liso y/o la migración de uno o más polipéptidos de la presente invención. En diversas formas de realización preferidas de este aspecto de la invención, el procedimiento se utiliza para tratar o evitar un trastorno seleccionado del grupo que consta de hiperplasia de la íntima, estenosis, restenosis, y aterosclerosis. En otras varias formas de realización preferidas de este aspecto de la invención, el procedimiento se lleva a cabo en un paciente que se ha sometido, se está sometiendo o se someterá a una intervención seleccionada
- 45 de entre el grupo constituido por angioplastia, colocación de un endoprótesis vascular, endoarteriectomía, aterectomía, cirugía de bypass, injerto vascular, trasplante de órganos, implante protésico, reconstrucciones microvasculares, reconstrucción quirúrgica plástica del colgajo, y colocación del catéter. En una forma de realización adicional de este aspecto de la invención, el procedimiento se utiliza para tratar tumores de células de músculo liso.

- 50 En un aspecto adicional, la presente invención comprende procedimientos para tratar o inhibir un trastorno seleccionado del grupo constituido por hiperplasia de la íntima, estenosis, restenosis, y/o la aterosclerosis, que comprende poner en contacto un paciente en necesidad del mismo con una cantidad eficaz para tratar o inhibir la hiperplasia de la íntima, la estenosis, la restenosis y/o la aterosclerosis de HSP20, o un equivalente funcional de la misma.

- 55 En un aspecto adicional, la presente invención comprende procedimientos para el tratamiento de tumores de células de músculo liso que comprende poner en contacto un paciente en necesidad del mismo con una cantidad eficaz para tratar tumores de músculo liso de HSP20, o un equivalente funcional de la misma.

- 60 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o evitar el espasmo del músculo liso, que comprende poner en contacto un paciente en necesidad del mismo con una cantidad eficaz para inhibir el espasmo del músculo liso de uno o más polipéptidos de la presente invención. En diversas formas de realización preferidas de este aspecto de la invención, el espasmo de células musculares se asocia con un trastorno o afección seleccionada de entre el grupo que consta de angina de pecho, angina de Prinzmetal (vasoespasmo coronario), isquemia, accidente cerebrovascular, bradicardia, hipertensión, hipertensión pulmonar (pulmón), asma (broncoespasmo), toxemia del embarazo, parto prematuro, preeclampsia/eclampsia, enfermedad o fenómeno de
- 65

Raynaud, uremia hemolítica, isquemia mesentérica no oclusiva, fisura anal, acalasia, impotencia, jaqueca, lesión muscular isquémica asociada al espasmo de músculo liso, y vasculopatía, tal como vasculopatía del trasplante.

5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona procedimientos para activar la relajación del músculo liso, que comprende el contacto del músculo liso con un efecto cantidad eficaz para activar la relajación del músculo liso con uno o más de los polipéptidos de la presente invención.

Breve descripción de las figuras

10 Figura 1. Las células mesangiales se transfectaron con vectores que contienen proteína fluorescente verde (GFP) sola, GFP fusionada al extremo 5' del ADNc natural para HSP20 (WT), o GFP fusionada a un montaje de HSP20 en la que el sitio de fosforilación de PKA se mutó a una alanina (S16A-HSP20) (MUT) y se determinó el número de arrugas bajo las células después del tratamiento con dibutilil AMPc (10 μ M) durante 0 minutos, 30 minutos, 60 minutos o 90 minutos.

15 Figura 2. Las células mesangiales se transdujeron con FITC-TAT-HSP20 y se determinó el número de arrugas bajo las células en los tiempos puntuales indicados utilizando microscopia de contraste de fase ($n = 10$, * = $p < 0,05$ en comparación con el tiempo 0).

20 Figura 3. Tiras transversales de músculo liso de la arteria carótida bovina, despojada de endotelio, se contrajeron previamente con serotonina (1 μ M durante 10 minutos), se añadieron dosis acumulativas de FITC-fosfo-HSP20-TAT, fosfoHSP20-TAT mezclado con FITC (FITC-NH₂- β AGGGGYGRKKRRQRRRPRKS*LWALGRPLA-COOH, círculos blancos) (SEC. ID. n^o: 305), o FITC-TAT (FITC-NH₂- β AGGGGYGRKKRRQRRR, triángulos negros) (SEC. ID. n^o: 306) cada 10 minutos, y se calculó el porcentaje de contracción. La fuerza se representa como un porcentaje de la contracción máxima de serotonina ($n = 5$, * = $p < 0,05$ en comparación con 0 péptido añadido).

25 Figura 4. Anillos de la arteria coronaria porcina en la que no se despojó el endotelio, se contrajeron previamente con serotonina (1 μ M durante 10 minutos), dosis acumulativas de DPT-pHSP20 (NH₂- β AYARRAAARQARAWLRRAS* APLPGLK-COOH, círculos negros) (SEC. ID. n^o: 307) o pHSP20 mezclado con DPT (NH₂- β AYARRAAARQARAPRKS* LWALGRPLA-COOH círculos blancos) (SEC. ID. n^o: 308) se añadieron cada 10 minutos, y se calculó el porcentaje de relajación como porcentaje de la contracción máxima de serotonina ($n = 5$, * = $p < 0,05$ en comparación con 0 péptido añadido). Las concentraciones de péptido utilizadas se representan en el eje x.

30 Figura 5. Homogeneizados de células mesangiales (banda 1), células de músculo liso de aorta de rata (banda 2), y células PKG transfectadas del músculo liso de la aorta de rata (banda 3) se inmunotransfirieron a PKG (cuadro A) o HSP20 (cuadro B). En un experimento aparte, las células mesangiales se dejaron sin tratar (cuadro C) o se trataron con dibutilil AMPc (10 μ M, 15 minutos, cuadro D). Las proteínas se separaron por electroforesis en 2 dimensiones, se transfirieron a Immobilon y se sondaron con anticuerpos anti-HSP20. El aumento en la fosforilación de HSP20 conduce a un cambio en la movilidad electroforética de la proteína a una isoforma más ácida (flecha).

35 Figura 6. Células mesangiales transfectadas se fijaron, y los filamentos de actina se tiñeron con faloidina fluorescente marcada. Las células mesangiales se transfectaron con EGFP solo (EGFP), S16A-HSP20 (MUT-EGFP) o HSP20 natural (WT-EGFP). Las células se colocaron en un portaobjetos de vidrio y no se trataron (CONT) o se trataron con dibutilil AMPc (10 μ M, durante 30 minutos, db-AMPc). Las células se fijaron y se tiñeron con rodamina faloidina. Dibutilil AMPc condujo a una pérdida de fibras centrales de estrés de actina en EGFP, pero no las células S16A-HSP20. En las células que sobreexpresan HSP20 las fibras de actina estaban situadas en la periferia.

40 Figura 7. Células endoteliales de la aorta bovinas se sembraron en cubreobjetos de vidrio (células de 80K-100K) en DMEM más 10% de SFB durante la noche (24 pozos de la placa). Las células se privaron de suero (sin suero) durante una hora y se incubaron en presencia de los análogos peptídicos de HSP20 [NH₂- β AYARRAAARQARAWLRRAS* APLPGLK-COOH-pHSP20 (10 μ M) (SEC. ID. n^o: 307) o se mezclaron análogos de HSP20 [NH₂- β AYARRAAARQARAPRKS*LWALGRPLA-COOH-schHSP20 (10 μ M)] (SEC. ID. n^o: 308) durante 30 minutos. Las células se fijaron con glutaraldehído al 3% y se detectó el número de adhesiones focales con microscopía de reflexión de interferencia. El péptido Hep I se utilizó como referencia positiva.

45 Figura 8. A10 Las células confluentes se privaron de suero (0,5% de suero fetal bovino, de SFB) durante 48 horas. Se hizo una herida lineal en la monocapa de células del músculo liso utilizando una espátula de goma y los bordes rascados se marcaron con distintivos metálicos. Las células se cambiaron a medio SFB al 10% que contiene PTD-pHSP20 (NH₂- β AYARRAAARQARAWLRRAS*APLPGLK-COOH (SEC. ID. n^o: 307), o pHSP20 mezclado con PTD (NH₂- β AYARRAAARQARAPRKS*LWALGRPLA-COOH (SEC. ID. n^o: 308) (50 μ M) y se incubaron durante 24 horas. Las células se fijaron y se tiñeron con hematoxilina. El número de células que migran en un 1 cm² de área rayada se contaron como un índice para la migración. En experimentos adicionales, la migración de células A10 se determinó en un ensayo de cámara de Boyden.

50

55

60

65

Figura 9. Las células A10 se privaron de suero durante 3 días. Las células se trataron luego con medio que contiene suero fetal bovino al 10%, DPT-pHSP20 (NH₂-BAYARRAAARQARAWLRRAS*APLPGLK-COOH (SEC. ID. n°: 307), o pHSP20 mezclada con PTD (NH₂-βAYARRAAARQARAPRKS**L*WALGRPLA-COOH (SEC. ID. n°: 308) (50 μM) Después de 24 horas se realizaron los recuentos de células.

5

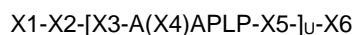
Descripción detallada de la invención

En esta solicitud, a menos que se indique lo contrario, las técnicas utilizadas pueden encontrarse en cualquiera de varias referencias bien conocidas tales como: *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Sambrook, *et al.*, 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press), *Gene Expression Technology* (Methods in Enzymology, vol. 185, editado por D. Goeddel, 1991, Academic Press, San Diego, CA), "*Guide to Protein Purification*" en Methods in Enzymology (M. P. Deutshcer, ed., (1990) Academic Press, Inc.); *PCR Protocols: Una guía para Métodos y Aplicaciones* (Innis, *et al.* 1990 Academic Press, San Diego, CA), *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique*, 2ª ed. (R. I. Freshney. 1987. Liss, Inc. Nueva York, N.Y.), y *Gene Transfer and Expression Protocols*, págs. 109-128, ed. . E. J. Murray, The Humana Press Inc., Clifton, N.J.).

15

En un aspecto, la presente invención proporciona polipéptidos que consisten en una secuencia de aminoácidos según la fórmula general I:

20



en el que X1 está ausente;

X2 está ausente o comprende un dominio de transducción;

25

X3 es 0, 1, 2, 3 o 4 aminoácidos de la secuencia WLRR (SEC. ID. n°: 1);

X4 se selecciona de entre el grupo constituido por S, T, Y, D, E, fosfoserina y fosfotirosina;

30

X5 es 0, 1, 2 o 3 aminoácidos de una secuencia del género Z1-Z2-Z3,

en la que Z1 se selecciona de entre el grupo que consta de G y D;

Z2 selecciona de entre el grupo constituido por L y K, y

35

Z3 se selecciona de entre el grupo que consta de S y T;

X6 está ausente o comprende un dominio de transducción, y

40

en la que u es 1 a 5.

En la solicitud se emplean abreviaturas de aminoácidos tanto de una sola letra como de tres letras. Como se emplea en la presente memoria, "norL" significa norleucina y "Orn" significa ornitina.

45

El término "polipéptido" se emplea en su sentido más amplio para referirse a una secuencia de subunidades de aminoácidos, análogos de aminoácidos o peptidomiméticos. Las subunidades están unidas por enlaces peptídicos, excepto donde se indica (incluyendo cuando la posición de X2 no es una molécula de aminoácido que contiene un anillo aromático). Los polipéptidos descritos en la presente memoria pueden sintetizarse químicamente o expresarse de forma recombinante.

50

Preferentemente, los polipéptidos de la presente invención se sintetizan químicamente. Los polipéptidos sintéticos, preparados utilizando las técnicas bien conocidas de fase sólida, fase líquida, o técnicas de condensación de péptidos, o cualquier combinación de las mismas, pueden incluir aminoácidos naturales y no naturales. Los aminoácidos utilizados para la síntesis de péptidos pueden ser resina de (t-butiloxycarbonil protegido con amino-Na) Boc aminoácido estándar con los protocolos estándar de desprotección, neutralización, acoplamiento y lavado del procedimiento en fase sólida original de Merrifield (1963, *J. Am. Chem. Soc.* 85:2149-2154), o los 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) aminoácidos protegidos con la base lábil Na-amino descritos por primera vez por Carpino y Han (1972, *J. Org. Chem.* 37:3403-3409). Tanto los aminoácidos Fmoc como los Boc protegidos con Na-amino puede adquirirse en Sigma, Cambridge Research Biochemical, u otras empresas químicas conocidas por los expertos en la técnica. Además, pueden sintetizarse polipéptidos con otros grupos protectores con Na que son conocidos por los expertos en esta técnica.

55

La síntesis de péptidos en fase sólida puede llevarse a cabo mediante técnicas conocidas para los expertos en la técnica y proporcionadas, por ejemplo, en Stewart y Young, 1984, *Solid Phase Synthesis*, segunda edición, Pierce Chemical Co., Rockford, 111; Fields y Noble, 1990, *Int. J. Pept. Protein Res.* 35:161-214, o utilizando sintetizadores automáticos. Los polipéptidos de la invención pueden comprender D-aminoácidos (que son resistentes a las

60

proteasas específicas para L-aminoácidos *in vivo*), una combinación de D- y L-aminoácidos y varios aminoácidos "de diseño" (p. ej., β -metil aminoácidos, Ca-metil aminoácidos y Na-metil aminoácidos, etc.) para transmitir propiedades especiales. Los aminoácidos sintéticos incluyen ornitina por lisina, y norleucina por leucina o isoleucina.

5 Además, los polipéptidos pueden tener enlaces peptidomiméticos, tales como enlaces éster, para preparar péptidos con nuevas propiedades. Por ejemplo, puede generarse un péptido que incorpore un enlace péptido reducido, es decir, $R_1-CH_2-NH-R_2$, donde R_1 y R_2 son restos o secuencias de aminoácidos. Un enlace peptídico reducido puede introducirse como una subunidad dipeptídica. Dicho polipéptido sería resistente a la actividad de la proteasa, y poseería una prolongada vida media *in vivo*.

10 Según diversas formas de realización de los polipéptidos de fórmula general I, la región $[X3-A(X4)APLP-X5]_u$ puede estar presente en 1, 2, 3, 4 o 5 copias. En una forma de realización preferida, está presente en 1 copia. En otras formas de realización, que está presente en varias copias para proporcionar aumento de eficacia para la utilización de los polipéptidos para inhibir una o más de entre la proliferación de células del músculo liso, la migración de
15 células del músculo liso y espasmo del músculo liso, y/o también para la estimulación de la vasodilatación del músculo liso.

Según diversas formas de realización de los polipéptidos de fórmula general I, $X4$ es S, T, Y, D, E, una fosfoserina o una fosfotirosina. Es preferible que $X4$ sea S, T o Y; más preferible que $X4$ sea S o T, y aún más preferible es que
20 $X4$ sea S. En estas formas de realización en las que $X4$ es S, T, o Y, es aún más preferible que $X4$ esté fosforilado. Cuando $X4$ es D o E, estos restos tienen una carga negativa que imita el estado fosforilado. Los polipéptidos de la invención son eficaces de la mejor manera en los procedimientos de la invención cuando $X4$ se fosforila, es una fosfoserina o fosfotirosina, o es otro resto de aminoácido, tal como un resto de D o E.

25 Según diversas formas de realización de los polipéptidos de fórmula general I, $X3$ es 0, 1, 2, 3, o 4 aminoácidos de la secuencia WLRR (SEC. ID. n°: 1). Si $X3$ consta de sólo un aminoácido de la secuencia, una "R" está presente, ya que es el aminoácido con terminal carboxilo de la secuencia y que estaría presente en el terminal amino del resto de la secuencia $A(X4)APLP$ (SEC. ID. n°: 2). Si $X3$ se compone de dos aminoácidos de WLRR (SEC. ID. n°: 1), a
30 continuación, los dos aminoácidos añadidos serán "RR". Otras variaciones serán evidentes para un experto en la técnica basándose en lo dado a conocer de la presente memoria.

Del mismo modo, las variaciones en los restos que pueden preparar $X5$ serán evidentes para un experto en la técnica basándose en lo dado a conocer en la presente memoria.

35 Por lo tanto, según estos diversos aspectos, una muestra representativa de los polipéptidos según la fórmula general I incluye, pero no se limita a lo siguiente:

(ASAPLP)_u (SEC ID N°:3); (ATAPLP)_u (SEC ID N°:4); (RASAPLP)_u (SEC ID N°:5); (RATAPLP)_u (SEC ID N°:6);
40 (AYAPLP)_u (SEC ID N°:7); (RAYAPLP)_u (SEC ID N°:8);(RRASAPLP)_u (SEC ID N°:9); (LRRASAPLP)_u (SEC ID N°:10); (WLRRASAPLP)_u; (SEC ID N°:11) (RRATAPLP)_u (SEC ID N°:12); (LRRATAPLP)_u (SEC ID N°:13); (WLRRATAPLP)_u (SEC ID N°:14); (RRAYAPLP)_u (SEC ID N°:15); (LRRAYAPLP)_u (SEC ID N°:16); (WLRRAYAPLP)_u (SEC ID N°:17); (RRASAPLPG)_u (SEC ID N°:18); (RRASAPLPD)_u (SEC ID N°:19); (RRASAPLPGL)_u (SEC ID N°:20); (RRASAPLP GK)_u (SEC ID N°:21); (RRASAPLPDL)_u (SEC ID N°:22); (RRASAPLPDK)_u (SEC ID N°:23); (RRASAPLPGLS)_u (SEC ID N°:24); (RRASAPLPGLT)_u (SEC ID N°:25); (RRASAPLPGKS)_u (SEC ID N°:26);
45 (RRASAPLPGKT)_u (SEC ID N°:27); (RRASAPLPDLS)_u (SEC ID N°:28); RRASAPLPDLT)_u (SEC ID N°:29); (RRASAPLPDKS)_u (SEC ID N°:30); (RRASAPLPDKT)_u (SEC ID N°:31); (LRRASAPLPG)_u (SEC ID N°:32); (LRRASAPLPD)_u (SEC ID N°:33); (LRRASAPLPGL)_u (SEC ID N°:34); (LRRASAPLP GK)_u (SEC ID N°:35); (LRRASAPLPDL)_u (SEC ID N°:36); (LRRASAPLPDK)_u (SEC ID N°:37); (LRRASAPLPGLS)_u (SEC ID N°:38); (LRRASAPLPGLT)_u (SEC ID N°:39); (LRRASAPLPGKS)_u (SEC ID N°:40); (LRRASAPLPGKT)_u (SEC ID N°:41);
50 (LRRASAPLPDLS)_u (SEC ID N°:42); (LRRASAPLPDLT)_u (SEC ID N°:43); (LRRASAPLPDKS)_u (SEC ID N°:44); (LRRASAPLPDKT)_u (SEC ID N°:45); (WLRRASAPLPG)_u (SEC ID N°:46); (WLRRASAPLPD)_u (SEC ID N°:47); (WLRRASAPLPGL)_u (SEC ID N°:48); (WLRRASAPLP GK)_u (SEC ID N°:49); (WLRRASAPLPDL)_u (SEC ID N°:50); (WLRRASAPLPDK)_u (SEC ID N°:51); (WLRRASAPLPGLS)_u (SEC ID N°:52); (WLRRASAPLPGLT)_u (SEC ID N°:53); (WLRRASAPLPGKS)_u (SEC ID N°:54); (WLRRASAPLPGKT)_u (SEC ID N°:55); (WLRRASAPLPDLS)_u (SEC ID N°:56); (WLRRASAPLPDLT)_u (SEC ID N°:57); (WLRRASAPLPDKS)_u (SEC ID N°:58); (WLRRASAPLPDKT)_u (SEC ID N°:59); (RRATAPLPG)_u (SEC ID N°:60); (RRATAPLPD)_u (SEC ID N°:61); (RRATAPLPGL)_u (SEC ID N°:62); (RR.ATAPLP GK)_u (SEC ID N°:63); (RRATAPLPDL)_u (SEC ID N°:64); (RR.ATAPLPDK)_u (SEC ID N°:65); (RRATAPLPGLS)_u (SEC ID N°:66); (RRATAPLPGLT)_u (SEC ID N°:67); (RRATAPLPGKS)_u (SEC ID N°:68); (RRATAPLPGKT)_u (SEC ID N°:69); (RRATAPLPDLS)_u (SEC ID N°:70); (RRATAPLPDLT)_u (SEC ID N°:71); (RRATAPLPDKS)_u (SEC ID N°:72); (RRATAPLPDKT)_u (SEC ID N°:73); (LRRATAPLPG)_u (SEC ID N°:74); (LRRATAPLPD)_u (SEC ID N°:75); (LRRATAPLPGL)_u (SEC ID N°:76); (LRRATAPLP GK)_u (SEC ID N°:77); (LRRATAPLPDL)_u (SEC ID N°:78); (LRRATAPLPDK)_u (SEC ID N°:79); (LRRATAPLPGLS)_u (SEC ID N°:80); (LRRATAPLPGLT)_u (SEC ID N°:81); (LRRATAPLPGKS)_u (SEC ID N°:82); (LRRATAPLPGKT)_u (SEC ID N°:83); (LRRATAPLPDLS)_u (SEC ID N°:84); (LRRATAPLPDLT)_u (SEC ID N°:85); (LRRATAPLPDKS)_u (SEC ID N°:86); (LRRATAPLPDKT)_u (SEC ID N°:87); (WLRRATAPLPG)_u (SEC ID N°:88); (WLRRATAPLPD)_u (SEC ID N°:89); (WLRRATAPLPGL)_u (SEC ID N°:90); (WLRRATAPLP GK)_u (SEC ID N°:91); (WLRRATAPLPDL)_u (SEC ID N°:92);

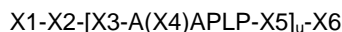
(WLRRATAPLPDK)_u (SEC ID N°:93); (WLRRATAPLPGLS)_u (SEC ID N°:94); (WLRRATAPLPGLT)_u (SEC ID N°:95); (WLRRATAPLPGKS)_u (SEC ID N°:96); (WLRRATAPLPGKT)_u (SEC ID N°:97); (WLRRATAPLPDLS)_u (SEC ID N°:98); (WLRRATAPLPDLT)_u (SEC ID N°:99); (WLRRATAPLPDKS)_u (SEC ID N°:100); (WLRRATAPLPDKT)_u (SEC ID N°:101); (RRAYAPLPG)_u (SEC ID N°:102); (RRAYAPLPD)_u (SEC ID N°:103); (RRAYAPLPGL)_u (SEC ID N°:104); (RRAYAPLP GK)_u (SEC ID N°:105); (RRAYAPLPDL)_u (SEC ID N°:106); (RRAYAPLPDK)_u (SEC ID N°:107); (RRAYAPLPGLS)_u (SEC ID N°:108); (RRAYAPLPGLT)_u (SEC ID N°:109); (RRAYAPLPGKS)_u (SEC ID N°:110); (RRAYAPLPGKT)_u (SEC ID N°:111); (RRAYAPLPDLS)_u (SEC ID N°:112); (RRAYAPLPDLT)_u (SEC ID N°:113); (RRAYAPLPDKS)_u (SEC ID N°:114); (RRAYAPLPDKT)_u (SEC ID N°:115); (LRRAYAPLPG)_u (SEC ID N°:116); (LRRAYAPLPD)_u (SEC ID N°:117); (LRRAYAPLPGL)_u (SEC ID N°:118); (LRRAYAPLP GK)_u (SEC ID N°:119); (LRRAYAPLPDL)_u (SEC ID N°:120); (LRRAYAPLPDK)_u (SEC ID N°:121); (LRRAYAPLPGLS)_u (SEC ID N°:122); (LRRAYAPLPGLT)_u (SEC ID N°:123); (LRRAYAPLPGKS)_u (SEC ID N°:124); (LRRAYAPLPGKT)_u (SEC ID N°:125); (LRRAYAPLPDLS)_u (SEC ID N°:126); (LRRAYAPLPDLT)_u (SEC ID N°:127); (LRRAYAPLPDKS)_u (SEC ID N°:128); (LRRAYAPLPDKT)_u (SEC ID N°:129); (WLRRAYAPLPG)_u (SEC ID N°:130); (WLRRAYAPLPD)_u (SEC ID N°:131); (WLRRAYAPLPGL)_u (SEC ID N°:132); (WLRRAYAPLP GK)_u (SEC ID N°:133); (WLRRAYAPLPDL)_u (SEC ID N°:134); (WLRRAYAPLPDK)_u (SEC ID N°:135); (WLRRAYAPLPGLS)_u (SEC ID N°:136); (WLRRAYAPLPGLT)_u (SEC ID N°:137); (WLRRAYAPLPGKS)_u (SEC ID N°:138); (WLRRAYAPLPGKT)_u (SEC ID N°:139); (WLRRAYAPLPDLS)_u (SEC ID N°:140); (WLRRAYAPLPDLT)_u (SEC ID N°:141); (WLRRAYAPLPDKS)_u (SEC ID N°:142); and (WLRRAYAPLPDKT)_u (SEC ID N°:143); ((F/Y/W)RRASAPLP)_u (SEC ID N°:144); ((F/Y/W)LRRASAPLP)_u (SEC ID N°:145); ((F/Y/W)WLRRASAPLP)_u; (SEC ID N°:146) ((F/Y/W)RRATAPLP)_u (SEC ID N°:147); ((F/Y/W)LRRATAPLP)_u (SEC ID N°:148); ((F/Y/W)WLRRATAPLP)_u (SEC ID N°:149); ((F/Y/W)RRAYAPLP)_u (SEC ID N°:150); ((F/Y/W)LRRAYAPLP)_u (SEC ID N°:151); ((F/Y/W)WLRRAYAPLP)_u (SEC ID N°:152); ((F/Y/W)RRASAPLP GK)_u (SEC ID N°:153); ((F/Y/W)RRASAPLPD)_u (SEC ID N°:154); ((F/Y/W)RRASAPLPGL)_u (SEC ID N°:155); ((F/Y/W)RRASAPLP GK)_u (SEC ID N°:156); ((F/Y/W)RRASAPLPDL)_u (SEC ID N°:157); ((F/Y/W)RRASAPLPDK)_u (SEC ID N°:158); ((F/Y/W)RRASAPLPGLS)_u (SEC ID N°:159); ((F/Y/W)RRASAPLPGLT)_u (SEC ID N°:160); ((F/Y/W)RRASAPLPGKS)_u; (SEC ID N°:161); ((F/Y/W)RRASAPLPGKT)_u (SEC ID N°:162); ((F/Y/W)RRASAPLPDLS)_u (SEC ID N°:163); ((F/Y/W)RRASAPLPDLT)_u (SEC ID N°:164); ((F/Y/W)RRASAPLPDKS)_u (SEC ID N°:165); ((F/Y/W)RRASAPLPDKT)_u (SEC ID N°:166); ((F/Y/W)LRRASAPLP GK)_u (SEC ID N°:167); ((F/Y/W)LRRASAPLPD)_u (SEC ID N°:168); ((F/Y/W)LRRASAPLPGL)_u (SEC ID N°:169); ((F/Y/W)LRRASAPLP GK)_u (SEC ID N°:170); ((F/Y/W)LRRASAPLPDL)_u (SEC ID N°:171); ((F/Y/W)LRRASAPLPDK)_u (SEC ID N°:172); ((F/Y/W)LRRASAPLPGLS)_u (SEC ID N°:173); ((F/Y/W)LRRASAPLPGLT)_u (SEC ID N°:174); ((F/Y/W)LRRASAPLPGKS)_u (SEC ID N°:175); ((F/Y/W)LRRASAPLPGKT)_u (SEC ID N°:176); ((F/Y/W)LRRASAPLPDLS)_u (SEC ID N°:177); ((F/Y/W)LRRASAPLPDLT)_u (SEC ID N°:178); ((F/Y/W)LRRASAPLPDKS)_u (SEC ID N°:179); ((F/Y/W)LRRASAPLPDKT)_u (SEC ID N°:180); ((F/Y/W)WLRRASAPLP GK)_u (SEC ID N°:181); ((F/Y/W)WLRRASAPLPD)_u (SEC ID N°:182); ((F/Y/W)WLRRASAPLPGL)_u (SEC ID N°:183); ((F/Y/W)WLRRASAPLP GK)_u (SEC ID N°:184); ((F/Y/W)WLRRASAPLPDL)_u (SEC ID N°:185); ((F/Y/W)WLRRASAPLPDK)_u (SEC ID N°:186); ((F/Y/W)WLRRASAPLPGLS)_u (SEC ID N°:187); ((F/Y/W)WLRRASAPLPGLT)_u (SEC ID N°:188); ((F/Y/W)WLRRASAPLPGKS)_u (SEC ID N°:189); ((F/Y/W)WLRRASAPLPGKT)_u (SEC ID N°:190); ((F/Y/W)WLRRASAPLPDLS)_u (SEC ID N°:191); ((F/Y/W)WLRRASAPLPDLT)_u (SEC ID N°:192); ((F/Y/W)WLRRASAPLPDKS)_u (SEC ID N°:193); ((F/Y/W)WLRRASAPLPDKT)_u (SEC ID N°:194); ((F/Y/W)RRATAPLP GK)_u (SEC ID N°:195); ((F/Y/W)RRATAPLPD)_u (SEC ID N°:196); ((F/Y/W)RRATAPLPGL)_u (SEC ID N°:197); ((F/Y/W)RRATAPLP GK)_u (SEC ID N°:198); ((F/Y/W)RRATAPLPDL)_u (SEC ID N°:199); ((F/Y/W)RRATAPLPDK)_u (SEC ID N°:200); ((F/Y/W)RRATAPLPGLS)_u (SEC ID N°:201); ((F/Y/W)RRATAPLPGLT)_u (SEC ID N°:202); ((F/Y/W)RRATAPLPGKS)_u (SEC ID N°:203); ((F/Y/W)RRATAPLPGKT)_u (SEC ID N°:204); ((F/Y/W)RRATAPLPDLS)_u (SEC ID N°:205); ((F/Y/W)RRATAPLPDLT)_u (SEC ID N°:206); ((F/Y/W)RRATAPLPDKS)_u (SEC ID N°:207); ((F/Y/W)RRATAPLPDKT)_u (SEC ID N°:208); ((F/Y/W)LRRATAPLP GK)_u (SEC ID N°:209); ((F/Y/W)LRRATAPLPD)_u (SEC ID N°:210); ((F/Y/W)LRRATAPLPGL)_u (SEC ID N°:211); ((F/Y/W)LRRATAPLP GK)_u (SEC ID N°:212); ((F/Y/W)LRRATAPLPDL)_u (SEC ID N°:213); ((F/Y/W)LRRATAPLPDK)_u (SEC ID N°:214); ((F/Y/W)LRRATAPLPGLS)_u (SEC ID N°:215); ((F/Y/W)LRRATAPLPGLT)_u (SEC ID N°:216); ((F/Y/W)LRRATAPLPGKS)_u (SEC ID N°:217); ((F/Y/W)LRRATAPLPGKT)_u (SEC ID N°:218); ((F/Y/W)LRRATAPLPDLS)_u (SEC ID N°:219); ((F/Y/W)LRRATAPLPDLT)_u (SEC ID N°:220); ((F/Y/W)LRRATAPLPDKS)_u (SEC ID N°:221); ((F/Y/W)LRRATAPLPDKT)_u (SEC ID N°:222); ((F/Y/W)WLRRATAPLP GK)_u (SEC ID N°:223); ((F/Y/W)WLRRATAPLPD)_u (SEC ID N°:224); ((F/Y/W)WLRRATAPLPGL)_u (SEC ID N°:225); ((F/Y/W)WLRRATAPLP GK)_u (SEC ID N°:226); ((F/Y/W)WLRRATAPLPDL)_u (SEC ID N°:227); ((F/Y/W)WLRRATAPLPDK)_u (SEC ID N°:228); ((F/Y/W)WLRRATAPLPGLS)_u (SEC ID N°:229); ((F/Y/W)WLRRATAPLPGLT)_u (SEC ID N°:230); ((F/Y/W)WLRRATAPLPGKS)_u (SEC ID N°:231); ((F/Y/W)WLRRATAPLPGKT)_u (SEC ID N°:232); ((F/Y/W)WLRRATAPLPDLS)_u (SEC ID N°:233); ((F/Y/W)WLRRATAPLPDLT)_u (SEC ID N°:234); ((F/Y/W)WLRRATAPLPDKS)_u (SEC ID N°:235); ((F/Y/W)WLRRATAPLPDKT)_u (SEC ID N°:236); ((F/Y/W)RRAYAPLP GK)_u (SEC ID N°:237); ((F/Y/W)RRAYAPLPD)_u (SEC ID N°:238); ((F/Y/W)RRAYAPLPGL)_u (SEC ID N°:239); ((F/Y/W)RRAYAPLP GK)_u (SEC ID N°:240); ((F/Y/W)RRAYAPLPDL)_u (SEC ID N°:241); ((F/Y/W)RRAYAPLPDK)_u (SEC ID N°:242); ((F/Y/W)RRAYAPLPGLS)_u (SEC ID N°:243); ((F/Y/W)RRAYAPLPGLT)_u (SEC ID N°:244); ((F/Y/W)RRAYAPLPGKS)_u (SEC ID N°:245); ((F/Y/W)RRAYAPLPGKT)_u (SEC ID N°:246); ((F/Y/W)RRAYAPLPDLS)_u (SEC ID N°:247); ((F/Y/W)RRAYAPLPDLT)_u (SEC ID N°:248); ((F/Y/W)RRAYAPLPDKS)_u (SEC ID N°:249); ((F/Y/W)RRAYAPLPDKT)_u (SEC ID N°:250); ((F/Y/W)LRRAYAPLP GK)_u (SEC ID N°:251); ((F/Y/W)LRRAYAPLPD)_u (SEC ID N°:252); ((F/Y/W)LRRAYAPLPGL)_u (SEC ID N°:253); ((F/Y/W)LRRAYAPLP GK)_u

5 (SEC ID N°:254); ((F/Y/W)LRRAYAPLPDL)_u (SEC ID N°:255); ((F/Y/W)LRRAYAPLPDK)_u (SEC ID N°:256);
 ((F/Y/W)LRRAYAPLPGLS)_u (SEC ID N°:257); ((F/Y/W)LRRAYAPLPGLT)_u (SEC ID N°:258);
 ((F/Y/W)LRRAYAPLPGKS)_u (SEC ID N°:259); ((F/Y/W)LRRAYAPLPGKT)_u (SEC ID N°:260);
 ((F/Y/W)LRRAYAPLPDLS)_u (SEC ID N°:261); ((F/Y/W)LRRAYAPLPDLT)_u (SEC ID N°:262);
 ((F/Y/W)LRRAYAPLPDKS)_u (SEC ID N°:263); ((F/Y/W)LRRAYAPLPDKT)_u (SEC ID N°:264);
 ((F/Y/W)WLRAYAPLPGL)_u (SEC ID N°:265); ((F/Y/W)WLRAYAPLPGLT)_u (SEC ID N°:266);
 ((F/Y/W)WLRAYAPLPGLS)_u (SEC ID N°:267); ((F/Y/W)WLRAYAPLPGLT)_u (SEC ID N°:268);
 ((F/Y/W)WLRAYAPLPDL)_u (SEC ID N°:269); ((F/Y/W)WLRAYAPLPDK)_u (SEC ID N°:270);
 ((F/Y/W)WLRAYAPLPGLS)_u (SEC ID N°:271); ((F/Y/W)WLRAYAPLPGLT)_u (SEC ID N°:272);
 10 ((F/Y/W)WLRAYAPLPGKS)_u (SEC ID N°:273); ((F/Y/W)WLRAYAPLPGKT)_u (SEC ID N°:274);
 ((F/Y/W)WLRAYAPLPDLS)_u (SEC ID N°:275); ((F/Y/W)WLRAYAPLPDLT)_u (SEC ID N°:276);
 ((F/Y/W)WLRAYAPLPDKS)_u (SEC ID N°:277); y ((F/Y/W)WLRAYAPLPDKT)_u (SEC. ID. n°: 278) en las que "u" es
 como se definió anteriormente, y (F/Y/W) significa que el resto se selecciona de entre F, Y y W. Otros polipéptidos
 15 específicos que caen dentro del alcance de la fórmula general I, serán fácilmente evidentes para un experto en la
 técnica basándose en lo da a conocer en la presente memoria.

En una forma de realización adicional, los polipéptidos de la presente invención consisten en una combinación de
 diferentes secuencias de la región [X3-A(X4)APLP-X5-]_u. En esta forma de realización, por ejemplo, el polipéptido
 20 puede consistir en 1 copia de la SEC. ID. n°: 9 y 1 copia de la SEC. ID. n°: 143. En un ejemplo diferente, el
 polipéptido puede consistir en 2 copias de la SEC. ID. n°: 200 y 3 copias de la SEC. ID. n°: 62. Será evidente para un
 experto en la técnica que muchas de dichas combinaciones son posibles basándose en lo dado a conocer en la
 presente invención.

En una forma de realización preferida, al menos uno de entre X2 y X6 comprende un dominio de
 25 transducción. Como se emplea en la presente memoria, el término "dominio de transducción" significa una o más
 secuencias de aminoácidos o de cualquier otra molécula que puede transportar el dominio activo a través de las
 membranas celulares. Estos dominios pueden estar ligados a otros polipéptidos para dirigir el movimiento del
 polipéptido unido a través de las membranas celulares. En algunos casos las moléculas transductoras no necesitan
 estar unidas por enlace covalente al polipéptido activo (por ejemplo, véase la de secuencia ID 291). En una forma de
 30 realización preferida, el dominio de transducción está unido al resto del polipéptido por enlace peptídico. (Véase, por
 ejemplo, *Cell* 55: 1179-1188, 1988; *Cell* 55: 1189-1193, 1988; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 664-668, 1994; *Science*
 285: 1569-1572, 1999; *J. Biol. Chem.* 276: 3.254-3.261, 2.001; y *Cancer Res.* 61: 474-477, 2001). En esta forma de
 realización, cualquiera de los polipéptidos descritos anteriormente incluirían por lo menos un dominio de
 transducción. En una forma de realización adicional, tanto X2 como X6 comprenden dominios de transducción. En
 35 otra forma de realización preferida, el/los dominio(s) de transducción se selecciona(n) de entre el grupo constituido
 por (R)₄₋₉ (SEC ID N°:279); GRKKRRQRRRPPQ (SEC ID N°:280); AYARAAARQARA (SEC ID N°:281);
 DAATATGRSAASRPTERPRAPARSASRPRRPVE (SEC ID N°:282); GWTLNSAGYLLGLINLKALAALAKKIL (SEC
 ID N°:283); PLSSIFSRIGDP (SEC ID N°:284); AAVALLPAVLLALLAP (SEC ID N°:285); AAVLLPVLLAAP (SEC ID
 N°:286); VTVLALGALAGVGVG (SEC ID N°:287); GALFLGWLGAGSTMGAWSQP (SEC ID N°:288);
 40 GWTLNSAGYLLGLINLKALAALAKKIL (SEC ID N°:289); KLALKLALKALKALKLA (SEC ID N°:290);
 KETWWETWWTEWSQPKKKRKV (SEC ID N°:291); KAFKLAARLYRKAGC (SEC ID N°:292);
 KAFKLAARLYRAAGC (SEC ID N°:293); AAFKLAARLYRKAGC (SEC ID N°:294); KAFALAARLYRKAGC (SEC
 ID N°:295); KAFKLAALYRKAGC (SEC ID N°:296), and AGGGGYGRKKRRQRRR (SEC ID N°:306).

45 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido que comprende una secuencia según
 la fórmula general II:



50 en la que está ausente X1;

X2 está ausente o comprende un dominio de transducción celular;

55 X3 es 0-14 aminoácidos de la secuencia de la proteína 20 del choque térmico entre los restos 1 y 14 de la SEC. ID.
 n°:297;

X4 se selecciona de entre el grupo constituido por S, T, Y, D, E, fosfoserina y fosfotirosina;

60 X5 es 0-140 aminoácidos de la proteína 20 del choque térmico entre los restos 21 y 160 de la SEC. ID. n°: 297;

X6 está ausente o comprende un dominio de transducción celular, y en la que por lo menos uno de entre X2 y X6
 comprenden un dominio de transducción.

65 Por lo tanto, en diversas formas de realización preferidas del polipéptido de la fórmula general II, X4 es S, T, Y, D, E,
 fosfoserina o fosfotirosina. En una forma de realización preferida, X4 es S, T o Y. En una forma de realización más
 preferida, X4 es S o T. En una forma de realización más preferida, X4 es S.

En estas formas de realización en las que X4 es S, T, o Y, lo más preferido es que X4 esté fosforilado. Cuando X4 es D o E, estos restos tienen una carga negativa que imita el estado fosforilado. Los polipéptidos de la invención son eficaces de la mejor manera en los procedimientos de la invención cuando X4 está fosforilado, es una fosfoserina o fosfotirosina, o es otro resto de aminoácido fosforilado, tal como un resto D o E.

Según las formas de realización preferidas anteriormente, el polipéptido comprende al menos un dominio de transducción. En una forma de realización adicional, tanto X2 como X6 comprenden un dominio de transducción. Las formas de realización preferidas de dichos dominios de transducción se ha descrito anteriormente.

Una forma de realización preferida del polipéptido de la fórmula general II comprende HSP20 completo (X1-X2-SEC. ID. n°: 297-X6).

**Met Glu Ile Pro Val Pro Val Gln Pro Ser Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro
Leu Pro Gly Leu Ser Ala Pro Gly Arg Leu Phe Asp Gln Arg Phe Gly Glu Gly Leu
Leu Glu Ala Glu Leu Ala Ala Leu Cys Pro Thr Thr Leu Ala Pro Tyr Tyr Leu Arg Ala
Pro Ser Val Ala Leu Pro Val Ala Gln Val Pro Thr Asp Pro Gly His Phe Ser Val Leu
Leu Asp Val Lys His Phe Ser Pro Glu Glu Ile Ala Val Lys Val Val Gly Glu His Val
Glu Val His Ala Arg His Glu Glu Arg Pro Asp Glu His Gly Phe Val Ala Arg Glu Phe
His Arg Arg Tyr Arg Leu Pro Pro Gly Val Asp Pro Ala Ala Val Thr Ser Ala Leu Ser
Pro Glu Gly Val Leu Ser Ile Gln Ala Ala Pro Ala Ser Ala Gln Ala Pro Pro Pro Ala
Ala Ala Lys. (SEC ID N°: 297)**

Otra forma de realización preferida del polipéptido de la fórmula general II comprende HSP20 completo con la serina en la posición 16 sustituido con ácido aspártico 30 (XI-X2-SEC. ID. n°: 298-X6):

**Met Glu Ile Pro Val Pro Val Gln Pro Ser Trp Leu Arg Arg Ala Asp Ala Pro
Leu Pro Gly Leu Ser Ala Pro Gly Arg Leu Phe Asp Gln Arg Phe Gly Glu Gly Leu
Leu Glu Ala Glu Leu Ala Ala Leu Cys Pro Thr Thr Leu Ala Pro Tyr Tyr Leu Arg Ala
Pro Ser Val Ala Leu Pro Val Ala Gln Val Pro Thr Asp Pro Gly His Phe Ser Val Leu
Leu Asp Val Lys His Phe Ser Pro Glu Glu Ile Ala Val Lys Val Val Gly Glu His Val
Glu Val His Ala Arg His Glu Glu Arg Pro Asp Glu His Gly Phe Val Ala Arg Glu Phe
His Arg Arg Tyr Arg Leu Pro Pro Gly Val Asp Pro Ala Ala Val Thr Ser Ala Leu Ser
Pro Glu Gly Val Leu Ser Ile Gln Ala Ala Pro Ala Ser Ala Gln Ala Pro Pro Pro Ala
Ala Ala Lys. (SEC ID N°: 298)**

Otra forma de realización preferida del polipéptido de fórmula general II comprende HSP20 completo con la serina en la posición 16 sustituta con ácido glutámico (X1-X2-SEC. ID. n°: 299-X6):

**Met Glu Ile Pro Val Pro Val Gln Pro Ser Trp Leu Arg Arg Ala Glu Ala Pro
Leu Pro Gly Leu Ser Ala Pro Gly Arg Leu Phe Asp Gln Arg Phe Gly Glu Gly Leu
Leu Glu Ala Glu Leu Ala Ala Leu Cys Pro Thr Thr Leu Ala Pro Tyr Tyr Leu Arg Ala
Pro Ser Val Ala Leu Pro Val Ala Gln Val Pro Thr Asp Pro Gly His Phe Ser Val Leu
Leu Asp Val Lys His Phe Ser Pro Glu Glu Ile Ala Val Lys Val Val Gly Glu His Val
Glu Val His Ala Arg His Glu Glu Arg Pro Asp Glu His Gly Phe Val Ala Arg Glu Phe
His Arg Arg Tyr Arg Leu Pro Pro Gly Val Asp Pro Ala Ala Val Thr Ser Ala Leu Ser
Pro Glu Gly Val Leu Ser Ile Gln Ala Ala Pro Ala Ser Ala Gln Ala Pro Pro Pro Ala
Ala Ala Lys. (SEC ID N°: 299)**

Otras formas de realización preferidas según la fórmula general II son los péptidos descritos anteriormente como formas de realización de la fórmula general I con el dominio de transducción requerido en cualquiera de X2 o X6, o ambos. Todavía más formas de realización preferidas según la fórmula general II son las siguientes:

- 5 X1-X2-SEC. ID. nº: 300-X6, en la que (SEC. ID. nº: 300) es Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu Lys;
 X1-X2-SEC. ID. nº: 301-X6, en la que (SEC. ID. nº: 301) es Trp Leu Arg Arg Ala Asp Ala Pro Leu Pro Gly Leu Lys, y
 X1-X2-SEC. ID. nº: 302-X6, en la que (SEC. ID. nº: 302) es Trp Leu Arg Arg Ala Glu Ala Pro Leu Pro Gly Leu Lys.

10 En estas formas de realización de los polipéptidos según la fórmula general II, es preferible que los polipéptidos estén fosforilados, aún más preferiblemente en el resto 16, o que contengan imitadores de fosforilación en la posición del resto 16 de aminoácido.

15 La presente invención da a conocer una composición, que comprende uno o más polipéptidos de la presente invención, y un inhibidor de HSP27. HSP27 está íntimamente relacionada con HSP20; las dos proteínas a menudo coexisten en los agregados macromoleculares, y ambas son proteínas asociadas a la actina. Los aumentos en la fosforilación de HSP27 están asociados a la contracción del músculo liso, y la transfección de células con mutantes dominantes fosforilados activos de HSP27 conduce a la formación de fibras de estrés (*Mol. Cell Biol.* 15: 505-516, 20 1995). Además, los aumentos en la fosforilación de HSP27 están asociados a la migración de células del músculo liso. HSP20, por el contrario, estimula la relajación vascular, y los datos presentados en la presente memoria demuestran que los análogos fosforilados de HSP20 conducen a una pérdida de la formación de fibras de estrés, e inhiben la proliferación y la migración de células del músculo liso (véanse los ejemplos más adelante). Por lo tanto, los datos indican que HSP20 y HSP27 tienen funciones opuestas. Por lo tanto, la utilización combinada de uno o 25 más polipéptidos de la invención y un inhibidor de HSP27 será más eficaz en la realización de los procedimientos de la invención para inhibir la proliferación y/o la migración de células del músculo liso, para activar relajación del músculo liso y para inhibir el espasmo del músculo liso (véase más adelante).

30 Tal como se emplea en la presente memoria, un "inhibidor" de HSP27 incluye anticuerpos de HSP27, ácidos nucleicos complementarios de HSP27, o pequeñas moléculas inhibitoras de la fosforilación de HSP27, tales como SB203580 (disponible en SmithKline Beecham).

35 Los polipéptidos pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como la esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas, que comprende uno o más de los polipéptidos descritos en la presente memoria, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones farmacéuticas son especialmente útiles para llevar a cabo los procedimientos de la invención descritos a continuación.

45 Para su administración, los polipéptidos se combinan normalmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de los ácidos fosfórico y sulfúrico, goma arábiga, gelatina, alginato sódico, polividona, sulfato de dextrano, geles que contienen heparina y/o alcohol polivinílico, y prepararse en comprimidos o cápsulas para la administración convencional. Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden disolverse en solución salina, agua, polietilenglicol, propilenglicol, soluciones coloidales de carboximetilcelulosa, etanol, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, goma de tragacanto y/o diversos tampones. Otros 50 adyuvantes y modos de administración son bien conocidos en la técnica farmacéutica. El vehículo o diluyente puede incluir materiales retardadores, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera u otros materiales bien conocidos en la técnica.

55 Los polipéptidos o composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden administrar por cualquier vía adecuada, incluyendo por vía oral, parenteral, por pulverización para inhalación, por vía rectal, o por vía tópica en formulaciones de dosis unitarias que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables. El término parenteral tal como se emplea en la presente memoria incluye, por vía subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraesternal, intratendinosa, intraespinal, intracraneal, intratorácica, técnicas de infusión o por vía intraperitoneal. Las formas de realización preferidas para administración varían con respecto a la 60 enfermedad que se está tratando, y se describen con detalle a continuación.

65 Los polipéptidos pueden prepararse en forma sólida (incluyendo gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (p. ej., soluciones, suspensiones, o emulsiones). Los polipéptidos de la invención se pueden aplicar en una variedad de soluciones. Las soluciones adecuadas para su uso según la invención son estériles, disuelven cantidades suficientes de polipéptidos, y no son perjudiciales para la aplicación propuesta.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una secuencia de ácido nucleico aislada que codifica un polipéptido de la presente invención. Las secuencias de ácidos nucleicos apropiados según este aspecto de la invención serán evidentes para un experto en la técnica basándose en la descripción proporcionada en la presente memoria y el grado general de experiencia en la técnica. Un ejemplo de una secuencia de ácido nucleico de este tipo se proporciona como SEC. ID. n°: 320.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un vector de expresión que comprende secuencias de control de ADN operativamente unidas a las moléculas de ácido nucleico aisladas de la presente invención, como se describió anteriormente. Las "secuencias de control" operativamente unidas a las secuencias de ácido nucleico de la invención son secuencias de ácido nucleico que pueden efectuar la expresión de las moléculas de ácido nucleico. Las secuencias de control no necesitan estar contiguas a las secuencias de ácido nucleico, siempre y cuando funcionen para dirigir la expresión de las mismas. Así, por ejemplo, interviniendo secuencias transcritas todavía sin traducir pueden estar presentes entre una secuencia activadora y las secuencias de ácido nucleico y la secuencia activadora todavía puede considerarse "operativamente unida" a la secuencia de codificación. Otras de dichas secuencias de control incluyen, pero no se limitan a, señales de poliadenilación, señales de terminación, y los lugares de fijación a ribosomas.

Dichos vectores de expresión pueden ser de cualquier tipo conocido en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a vectores de expresión plasmídicos y víricos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona células anfitrionas modificadas genéticamente que comprenden los vectores de expresión de la invención. Dichas células anfitrionas pueden ser células procariotas o células eucariotas, y pueden estar transfectadas de manera transitoria o estable, o pueden transducirse con vectores víricos.

En otro aspecto, la invención proporciona mejores dispositivos biomédicos, en la que los dispositivos biomédicos comprenden uno o más polipéptidos de la presente invención dispuestos sobre o en el dispositivo biomédico. En una forma de realización preferida, uno o más polipéptidos están fosforilados, como se expuso anteriormente.

Tal como se emplea en la presente memoria, un "dispositivo biomédico" se refiere a un dispositivo que debe implantarse en un paciente, por ejemplo, un ser humano, con el fin de conseguir un resultado deseado. Los dispositivos biomédicos particularmente preferidos según este aspecto de la invención incluyen, pero no se limitan a, endoprótesis vasculares, injertos, derivaciones, injertos de endoprótesis vascular, fístulas, dispositivos de angioplastia, catéteres con globo y cualquier dispositivo implantable para administración de fármacos.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "injertos" se refiere a injertos e implantes tanto naturales como protésicos. En una forma de realización más preferida, el injerto es un injerto vascular.

Tal como se utiliza aquí, el término "endoprótesis vascular" incluye la propia endoprótesis vascular, así como cualquier funda u otro componente que se puede utilizar para facilitar la colocación de la endoprótesis vascular.

Tal como se usa en la presente memoria "colocado sobre o en" significa que uno o más polipéptidos pueden estar ya sea directa o indirectamente en contacto con una superficie exterior, una superficie interior, o incrustado dentro del dispositivo biomédico. Contacto "directo" se refiere a la colocación de los polipéptidos directamente sobre o en el dispositivo, incluyendo pero sin limitarse a empapar un dispositivo biomédico en una solución que contiene uno o más polipéptidos, recubrimiento por rotación o pulverización de una solución que contiene uno o más polipéptidos en el dispositivo, implantando cualquier dispositivo que libere el polipéptido, y administrando el polipéptido mediante un catéter directamente en la superficie o en cualquier órgano.

Contacto "indirecto" significa que uno o más polipéptidos no entran en contacto directamente con el dispositivo biomédico. Por ejemplo, uno o más polipéptidos pueden estar colocados en una matriz, tal como una matriz de gel o de un fluido viscoso, que está dispuesta en el dispositivo biomédico. Dichas matrices se pueden preparar, por ejemplo, para modificar las propiedades de fijación y liberación de uno o más polipéptidos según se necesite.

En una forma de realización adicional, el dispositivo biomédico comprende además un inhibidor de la pequeña proteína de choque térmico HSP27 dispuesto sobre o en el dispositivo biomédico. En una forma de realización preferida, dichos inhibidores se seleccionan de entre anticuerpos HSP27, ácidos nucleicos complementarios de HSP27, o inhibidores de la pequeña molécula de la fosforilación de HSP27, tales como SB203580.

En otro aspecto, la invención proporciona procedimientos para inhibir la proliferación y/o la migración de células del músculo liso, que comprende poner en contacto las células del músculo liso con una cantidad eficaz de uno o más polipéptidos según la fórmula I o II para inhibir la proliferación de células del músculo liso y/o la migración. En una forma de realización más preferida, se fosforilan uno o más polipéptidos como se ha descrito anteriormente. En una forma de realización adicional, el procedimiento comprende además poner en contacto las células del músculo liso con una cantidad eficaz para inhibir la proliferación de células del músculo liso y/o la migración de un inhibidor de las pequeñas proteínas HSP27 del choque térmico. En una forma de realización adicional, el procedimiento comprende

además poner en contacto las células con una cantidad de PKG suficiente para estimular la fosforilación de HSP20, en el que la puesta en contacto comprende la transfección de las células con un vector de expresión que puede dirigir la expresión de PKG, o mediante la transducción de las células con un híbrido PKG-dominio de transducción.

5 La hiperplasia de la íntima es un proceso complejo que conduce al fallo del injerto, y es la causa más común de fallo de los injertos arteriales en derivación. Aunque no totalmente comprendida, hiperplasia de la íntima actúa como mediadora mediante una secuencia de sucesos que incluyen la lesión de células endoteliales y la posterior proliferación del músculo liso vascular y la migración del medio a la íntima. Este proceso está asociado con una modulación fenotípica de las células del músculo liso desde un fenotipo contráctil a uno sintético. Las células
10 "sintéticas" de músculo liso segregan proteínas de matriz extracelular, lo que conduce a un estrechamiento patológico de la luz del vaso lo que conduce a la estenosis de injerto y en última instancia al fallo del injerto. Dicha lesión de las células endoteliales y la posterior proliferación de células del músculo liso y la migración al interior de la íntima caracteriza también la restenosis, más frecuentemente tras la angioplastia para despejar un vaso sanguíneo obstruido. Como se expone más adelante, HSP20, y equivalentes funcionales de la misma, tales como los
15 polipéptidos de fórmula general I y II, inhiben la proliferación y la migración de células del músculo liso.

En este aspecto, el procedimiento puede ser *in vitro* o *in vivo*. En una forma de realización, el procedimiento es *in vitro*, en el que una vena o injerto arterial se pone en contacto con polipéptidos según la fórmula I o II, antes de injertar en un paciente, a fin de inhibir la proliferación y/o la migración de células del músculo liso, y por lo tanto para
20 inhibir la hiperplasia de la íntima posterior y estenosis tras la colocación del injerto, lo que podría conducir al fallo del injerto. Esto se puede conseguir, por ejemplo, administrando los vectores de expresión recombinantes (aún más preferentemente un vector vírico, tal como un vector adenovírico) de la invención al sitio, y transfectando las células del músculo liso. Más preferentemente, la administración en las células del músculo liso se consigue utilizando los polipéptidos de fórmula general I o II que incluyen por lo menos un dominio de transducción para facilitar la
25 introducción en las células de músculo liso. Los ejemplos a continuación demuestran la capacidad de los polipéptidos de la invención que contienen por lo menos un dominio de transducción que debe administrarse en las células del músculo liso.

En una forma de realización *in vitro* más preferida, el procedimiento comprende poner en contacto el injerto con uno
30 o más de los polipéptidos de la invención que incluyen al menos un dominio de transducción. Tras la colocación del injerto, es preferible que el paciente receptor se trate por vía general con heparina, ya que se ha demostrado que la heparina se une a los dominios de transducción de proteínas y las evita la transducción en las células. Este enfoque dará lugar a la transducción localizada de proteínas del injerto solo, y no en los tejidos periféricos.

35 En otras varias otras formas de realización preferidas de este aspecto, el procedimiento se realiza *in vivo*, y se utiliza para tratar o evitar un trastorno seleccionado del grupo constituido por hiperplasia de la íntima, estenosis, restenosis y aterosclerosis. En estas formas de realización, la puesta en contacto puede ser directa, poniéndose en contacto con un vaso sanguíneo en un paciente que está siendo tratado con los polipéptidos según la fórmula general I o II. Por ejemplo, un preparado líquido de los polipéptidos según la fórmula general I o II, puede impulsarse a través de
40 un catéter poroso, o de otro modo o se inyecta a través de un catéter hasta el lugar de la lesión, o un gel o líquido viscoso que contiene uno o más polipéptidos podrían extenderse en el lugar de lesión. En estas formas de realización de administración directa, lo más preferible es que los polipéptidos según la fórmula general I o II se administren en las células del músculo liso en el sitio de la lesión o intervención. Esto se puede conseguir, por ejemplo, administrando los vectores de expresión recombinante (más preferentemente un vector vírico, tal como un vector adenovírico) de la invención en el sitio. Más preferentemente, la administración en las células del músculo liso se consigue utilizando los polipéptidos de fórmula general I o II que incluyen por lo menos un dominio de transducción para facilitar la entrada en las células del músculo liso. Los ejemplos a continuación demuestran la capacidad de los polipéptidos de la invención que contienen por lo menos un dominio de transducción que debe administrarse en las células del músculo liso.
50

En varias otras formas de realización preferidas de este aspecto de la invención, el procedimiento se lleva a cabo en un paciente que ha se ha sometido, se está sometiendo o se someterá a una intervención seleccionada de entre el grupo constituido por angioplastia, colocación de endoprótesis vascular, endoarteriectomía, aterectomía, cirugía de bypass (tales como la cirugía de bypass de la arteria coronaria; las cirugías de bypass vascular periférica), injerto vascular, trasplante de órgano, el implante del dispositivo protésico, las reconstrucciones microvasculares, la construcción de la aleta por cirugía plástica y emplazamiento de catéter.
55

En una forma de realización adicional de este aspecto de la invención, se utiliza el procedimiento para el tratamiento de tumores de células de músculo liso. En una realización preferida, el tumor es un leiomioma, que se define
60 como una neoplasia maligna que surge del músculo. Como los leiomiomas pueden surgir de las paredes tanto de los vasos sanguíneos grandes como pequeños, pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo, pero los leiomiomas peritoneales, uterinos y gastrointestinales (particularmente del esófago) son más corrientes. Alternativamente, el tumor del músculo liso puede ser un leiomioma, una neoplasia de músculo liso no maligno. En una forma de realización más preferida, uno o más polipéptidos se fosforilan como se ha descrito anteriormente. En una forma de realización adicional, el procedimiento comprende además poner en contacto las células del músculo
65

liso con una cantidad eficaz para inhibir la proliferación de células del músculo liso y/o la migración de un inhibidor de las pequeñas proteínas HSP27 de choque térmico.

5 Como se expone con más detalle en los ejemplos a continuación, HSP20, y equivalentes funcionales de los mismos, tales como los polipéptidos de fórmula general I y II, también perturban la formación de fibras de estrés de actina y las placas de adhesión, cada una de las cuales han estado implicadas en la hiperplasia de la íntima. Los datos demuestran además un efecto inhibidor directo de los polipéptidos de la presente invención en la hiperplasia de la íntima. Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona además procedimientos para el tratamiento o la inhibición de una o más trastornos seleccionados del grupo constituido por hiperplasia de la íntima, estenosis, 10 restenosis, y aterosclerosis, que comprende poner en contacto un paciente en necesidad del mismo con una cantidad eficaz para tratar o inhibir la hiperplasia de la íntima, estenosis, restenosis, y/o aterosclerosis de uno o más polipéptidos según la fórmula general I o II. La administración de uno o más polipéptidos según la fórmula general I o II, en este aspecto son como se ha descrito anteriormente. En una forma de realización más preferida, uno o más polipéptidos se fosforilan como se ha descrito anteriormente. En una forma de realización adicional, el procedimiento comprende además poner en contacto las células del músculo liso con una cantidad eficaz para inhibir la proliferación y/o la migración de células del músculo liso de un inhibidor de las pequeñas proteínas HSP27 de choque térmico. 15

20 En varias otras formas de realización preferidas de este aspecto de la invención, el procedimiento se lleva a cabo en un paciente que se ha sometido, se somete, o se someterá una intervención seleccionada de entre el grupo constituido por angioplastia, colocación de endoprótesis vascular, endoarteriectomía, aterectomía, cirugía de bypass, injerto vascular, reconstrucciones microvasculares, construcción quirúrgica plástica del colgajo, trasplante de órganos, y colocación del catéter.

25 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona procedimientos para el tratamiento de tumores de células de músculo liso, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de uno o más polipéptidos según la fórmula general I o II, para inhibir el crecimiento y/o la metástasis del tumor del músculo liso. En una forma de realización preferida, el tumor es un leiomioma. Alternativamente, el tumor del músculo liso puede ser un leiomioma. En una forma de realización adicional, el procedimiento comprende además poner en contacto las células del músculo liso con una cantidad eficaz para inhibir la proliferación de células del músculo liso y/o la migración de un inhibidor de las pequeñas proteínas HSP27 de choque térmico. 30

35 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o evitar el espasmo del músculo liso, que comprende poner en contacto un paciente o injerto necesitado del mismo con una cantidad eficaz para inhibir el espasmo del músculo liso de uno o más polipéptidos según la fórmula general I o II. En una forma de realización más preferida, uno o más polipéptidos se fosforilan como se ha descrito anteriormente. En una forma de realización adicional, el procedimiento comprende además poner en contacto el músculo liso con una cantidad eficaz para inhibir la proliferación de células del músculo liso y/o la migración de un inhibidor de la pequeña proteína HSP27 de choque térmico. En una forma de realización adicional, el procedimiento comprende además poner en contacto el músculo liso con una cantidad eficaz de PKG para estimular la fosforilación de HSP20, como se describió anteriormente. 40

45 Los ejemplos siguientes demuestran que los HSP20, y equivalentes de los mismos, tales como los polipéptidos según la fórmula general I y II, son eficaces en la inhibición de espasmo del músculo liso, tales como el vasoespasmo. Aunque no se está limitado por un mecanismo específico de acción, se cree que la HSP20, y equivalentes de la misma, tales como los polipéptidos según la fórmula general I y II, ejercen su efecto antiespasmo del músculo liso estimulando la vasorelajación del músculo liso e inhibiendo la contracción.

50 Los músculos lisos se encuentran en las paredes de los vasos sanguíneos, de las vías respiratorias, del tubo digestivo y del sistema genitourinario. La contracción tónica patológica del músculo liso constituye el espasmo. Muchas enfermedades se asocian al espasmo del músculo liso vascular ("vasoespasmo"), el músculo liso que recubre los vasos sanguíneos. Esto puede causar síntomas tales como angina y la isquemia (si está implicada una arteria del corazón), o un derrame cerebral como en el caso de vasoespasmo inducido por hemorragia subaracnoidea si está implicada un vaso sanguíneo del cerebro. La hipertensión (presión arterial alta) está producida por vasoconstricción excesiva, así como engrosamiento, de la pared del vaso, en particular en los vasos más pequeños de la circulación. 55

60 Por lo tanto, en una forma de realización de este aspecto de la invención, el espasmo de las células musculares comprende un vasoespasmo, y el procedimiento se utiliza para tratar o inhibir el vasoespasmo. Las formas de realización preferidas del procedimiento incluyen, pero no se limitan a, los procedimientos para tratar o inhibir la angina de pecho, el vasoespasmo coronario, la angina de Prinzmetal (espasmo focal episódico de una arteria coronaria epicárdica), la isquemia, el accidente cerebrovascular, la bradicardia y la hipertensión.

65 En otra forma de realización de este aspecto de la invención, el espasmo del músculo liso se inhibe por el tratamiento de un injerto, tal como una vena o injerto arterial, con uno o más polipéptidos según la fórmula general I o II, descrita anteriormente. Uno de los conductos ideales para la reconstrucción vascular periférica y coronaria es la

vena safena mayor. Sin embargo, la manipulación quirúrgica durante la recolección del conducto a menudo conduce a vasoespasmo. La etiología exacta del vasoespasmo es compleja y probablemente multifactorial. La mayoría de las investigaciones han sugerido que el vasoespasmo es debido ya sea a una mayor constricción o al deterioro de la relajación del músculo liso vascular en el medio de la vena. Numerosos agentes vasoconstrictores tales como la endotelina-1 y el tromboxano aumentan durante la intervención quirúrgica y producen la contracción del músculo liso vascular. Otros vasoconstrictores, tales como noradrenalina, 5-hidroxitriptamina, acetilcolina, histamina, angiotensina II, y fenilefrina han estado implicadas en la espasmo del injerto en vena. La papaverina es un vasodilatador del músculo liso que se ha utilizado. En circunstancias en las que se produce el espasmo incluso en presencia de papaverina, los cirujanos utilizan distensión mecánica intraluminal para romper el espasmo. Esto conduce a daños en la pared del injerto de vena y la hiperplasia de la íntima posterior. La hiperplasia de la íntima es la principal causa de fallo del injerto.

Por lo tanto, en esta forma de realización, el injerto puede ponerse en contacto con uno o más polipéptidos de la invención, durante la recolección en el donante del injerto, después de la recolección (antes de la implantación), y/o durante la implantación en el receptor del injerto. Esto se puede conseguir, por ejemplo, administrando los vectores de expresión recombinantes (más preferentemente un vector vírico, tal como un vector adenovírico) de la invención al sitio, y la transfección de las células del músculo liso. Más preferentemente, la administración en el músculo liso se consigue utilizando los polipéptidos de fórmula general I o II que incluyen por lo menos un dominio de transducción para facilitar la entrada en las células del músculo liso. Los ejemplos a continuación demuestran la capacidad de los polipéptidos de la invención que contienen por lo menos un dominio de transducción que debe administrarse en las células del músculo liso. Durante la implantación del injerto, es preferible que el paciente receptor sea tratado por vía general con heparina, ya que se ha demostrado que la heparina se une a los dominios de transducción de proteínas y evita que se transduzcan en las células. Este enfoque dará lugar a la transducción de la proteína localizada del injerto solo, y no en los tejidos periféricos. Los procedimientos de esta forma de realización de la invención inhiben el espasmo del injerto en la vena durante la recolección y/o la implantación del injerto, y por lo tanto mejorar tanto el éxito del injerto a corto y largo plazo.

En otras varias formas de realización, el espasmo de células musculares se asocia con un trastorno incluyendo, pero sin limitarse a la hipertensión pulmonar (pulmón), el asma (broncoespasmo), toxemia del embarazo, parto prematuro, preeclampsia/eclampsia, enfermedad o fenómeno de Raynaud, uremia hemolítica, isquemia mesentérica no oclusiva (isquemia de los intestinos que es producida por la circulación sanguínea inadecuada a los intestinos), fisura anal (que es producida por un espasmo persistente del esfínter anal interno), acalasia (que es producida por un espasmo persistente del esfínter esofágico inferior), la impotencia (que es producida por una falta de la relajación de los vasos en el pene, erección requiere la vasodilatación del cuerpo cavernosa (del pene) los vasos sanguíneos), jaqueca (que es producida por el espasmo de los vasos sanguíneos intracraneales), lesión muscular isquémica asociada al espasmo del músculo liso, y vasculopatía, tales como vasculopatía del trasplante (una reacción en los vasos trasplantados que es similar a la aterosclerosis, implica la remodelación constrictiva y en última instancia, la obliteración de los vasos sanguíneos trasplantados, esta es la principal causa de fallo de trasplante de corazón).

Las vías de administración preferidas varían para estas diversas indicaciones de los diferentes aspectos de la invención. Se prefiere la administración tópica para procedimientos que implican el tratamiento o la inhibición del espasmo del injerto venoso, la hiperplasia de la íntima, la restenosis, el fallo del injerto protésico debido a la hiperplasia de la íntima, endoprótesis vascular, fallo del injerto de la endoprótesis vascular debido a la hiperplasia de la íntima/ remodelación constrictiva, fallo del injerto microvascular debido a vasoespasmo, vasculopatía del trasplante, y la disfunción sexual masculina y femenina. Como se utiliza en la presente memoria, "administración tópica" se refiere a la administración del polipéptido en la superficie del órgano.

La administración intratecal, definida como la administración del polipéptido en el líquido cefalorraquídeo es la vía de administración preferida para tratar o inhibir derrame cerebral y el vasoespasmo inducido por hemorragia subaracnoidea. La administración intraperitoneal, definida como la administración del polipéptido en la cavidad peritoneal, es la vía de administración preferida para tratar o inhibir la isquemia mesentérica no oclusiva. La administración oral es la vía de administración preferida para tratar o inhibir la acalasia. La administración intravenosa es la vía de administración preferida para tratar o inhibir la hipertensión y la bradicardia. Se prefiere la administración de supositorios para el tratamiento o la inhibición de la fisura anal. Se prefiere la administración de aerosol para tratar o inhibir el asma (es decir: broncoespasmo). Se prefiere la administración intrauterina para el tratamiento o la inhibición del parto prematuro y la preeclampsia/eclampsia.

En la puesta en práctica de estos diferentes aspectos de la invención, la cantidad o intervalo de dosis de los polipéptidos o composiciones farmacéuticas empleados es el que trata o inhibe de manera eficaz uno o más de entre la proliferación de células del músculo liso, la migración de células del músculo liso, el espasmo del músculo liso, y/o que estimula la relajación del músculo liso. Dicha cantidad inhibidora (o estimulante en el caso de la relajación del músculo liso) de los polipéptidos que pueden emplearse generalmente oscila entre aproximadamente 0,01 µg/kg de peso corporal y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, que oscila preferentemente en el intervalo entre aproximadamente 0,05 µg/kg y aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal.

La presente invención se puede entender mejor con referencia a los ejemplos adjuntos que están destinados a fines de ilustración solamente y no se debería considerar que limitan el alcance de la invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas a la misma.

5 Ejemplos

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra un estudio de fosforilación cíclica de HSP20 dependiente de nucleótidos en las células mesangiales. El fenotipo contráctil y la expresión de PKG se pierden a medida que las células de músculo liso se atenúan en el cultivo. Se ha demostrado que las células mesangiales mantienen un fenotipo contráctil en el cultivo. Para determinar si las células mesangiales en cultivo continúan para expresar PKG y HSP20, se compararon las células mesangiales atenuadas muchas veces con células de músculo liso vascular atenuadas muchas veces y células de músculo liso que habían sido transfectadas de manera estable con PKG. Las células se homogeneizaron y se realizaron inmunotransferencias utilizando anticuerpos policlonales de conejo contra PKG y HSP20. Las células de músculo liso vascular atenuadas muchas veces no expresan PKG o HSP20. Sin embargo, las células del músculo liso que habían sido transfectadas de manera estable con PKG expresan PKG y HSP20. Las células mesangiales cultivadas expresaron cantidades similares tanto de PKG como de HSP20 como las células vasculares de músculo liso transfectadas con PKG. Estos datos sugieren que la expresión de PKG y la proteína sustrato de PKG, HSP20, están regulados de forma coordinada y que la expresión de estas proteínas puede ser importante para el mantenimiento de las células en un fenotipo contráctil. Puesto que la modulación fenotípica desde un fenotipo contráctil a uno sintético ha estado implicado en la respuesta al modelo de lesión de la aterogénesis y en el desarrollo de hiperplasia de la íntima, los inventores proponen que la introducción de HSP20 ya sea mediante la transducción de la proteína o por transfección de genes proporcionará un nuevo enfoque terapéutico para mantener las células en un fenotipo contráctil y evitar la hiperplasia de la íntima.

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la producción del mutante S16A de HSP20 en el que el sitio de la fosforilación (serina 16) fue mutado a una alanina. El ADNc para la HSP20 se clonó en el vector de expresión pEGFP-C2 (se puede adquirir en Clontech, Inc.) Para la producción del mutante S16A de HSP20, una única mutación de nucleótidos se introdujo en la secuencia de ADNc de HSP20 utilizando una estrategia de dos oligonucleótidos de cortesía con Pfu polimerasa (se puede adquirir en Stratagene, La Jolla, CA). Todas las secuencias se confirmaron para orientación, la presencia de las mutaciones apropiadas, y la ausencia de otras mutaciones, utilizando un secuenciador de ADN ABI Prism 377 de Perkin-Elmer (Foster City, CA). pueden utilizarse técnicas similares para mutar la serina 16 para un ácido aspártico o glutámico.

Ejemplo 3

Este experimento demuestra que la manipulación genética de células similares a las de los músculos puede alterar su capacidad para contraerse. En concreto, la modificación genética de las células para sobreexpresar HSP20 les impide contraerse (entrar en un estado de espasmo). Si las células sobreexpresan una forma mutada de HSP20 que no puede fosforilarse, siguen estando contraídas (en espasmo), incluso cuando se tratan con agentes potentes que producen relajación. Este experimento demuestra que la fosforilación de HSP20 es el hecho fundamental requerido para relajar los músculos.

El experimento se realizó de la siguiente manera: Las células mesangiales se transfectaron con vectores que contienen proteína fluorescente verde (GFP) sola, GFP fusionada al extremo 5' del ADNc natural para la HSP20 (WT), o GFP fusionada a un montaje de HSP20 en el que el sitio de fosforilación de PKA se mutó a una alanina (S16A-HSP20) (MUT). Las células se sembraron en un sustrato de caucho de silicona en presencia de suero durante 48 horas. Las placas se colocaron a continuación en la platina de un microscopio de fluorescencia invertido Zeiss con el programa informático de adquisición de imágenes y desconvolución DeltaVision (Applied Precision, Issaquah, WA). El programa informático DeltaVision se configuró para ocho células diferentes (ejes x e y) en cada placa con 7 imágenes en el eje z tomadas a intervalos de 2 nm. Las imágenes fluorescentes y de contraste de fase se obtuvieron de tal manera que las células y la membrana de silicona se radiografiaron en estrecha sucesión. Durante el proceso de escaneado, se controló el eje z de cada célula para asegurar que las pilas de formación de imágenes se mantuvieron en el nivel apropiado, a medida que las células se relajaban en la membrana de silicona. Se obtuvieron imágenes de referencia durante una hora. Las células se trataron a continuación con las células que se trataron con dibutilil AMPc (10 μ M) durante 0 minutos, 30 minutos, 60 minutos, o 90 minutos, y los resultados se ilustran en la figura 1.

Las células de referencia que expresan la proteína fluorescente verde (GFP) en la que la HSP20 no se cambió se relajaron con el tiempo (las arrugas bajo las células desaparecieron) cuando se tratan con dibutilil AMPc. Las células que sobreexpresan HSP20 marcadas con GFP (WT) no formaban arrugas, eran incapaces de contraerse o entrar en espasmos. Las células que expresan la forma mutada de HSP20 que no podía fosforilarse (S16A-HSP20) (MUT) formaron abundantes arrugas (se contrajeron), pero no se relajaron (se mantuvieron en espasmo) en respuesta a

dibutiril AMPc. Esta figura es representativa de 6 transfecciones independientes en las que al menos 12 células fueron radiografiadas con cada montaje y los datos agregados se ilustran gráficamente (* = $p < 0,05$ en comparación con el número inicial de arrugas). Se observaron descubrimientos similares cuando las vías de señalización dependientes de nucleótidos cíclicos se activaron con nitroprusiato de sodio (10 μM), dibutiril GMPc (10 μM) o forskolina (10 μM) (datos no mostrados). No hubo cambios en las arrugas de los sustratos en las células no tratadas captadas durante 90 minutos (datos no mostrados). Estos datos demuestran que la sobreexpresión de HSP20 natural inhibe la contracción de las células y la expresión de la proteína S16A-HSP20 mutada inhibe la relajación. Por lo tanto, estos datos demuestran que la fosforilación de HSP20 es necesaria y suficiente para la relajación de los músculos lisos, y sugieren que la fosforilación de HSP20 representa un punto en el que las vías de señalización de nucleótidos cíclicos convergen para evitar la contracción o producir relajación.

Ejemplo 4

Este experimento demuestra que la transducción de análogos peptídicos de HSP20 fosforilada relaja las células similares a las del músculo. Se sintetizaron análogos fosfopeptídicos de HSP20 que contienen la secuencia TAT ($\text{NH}_2\text{-}\beta\text{AGGGGYGRKKRRQRRRWLRRAS*APLPGLK-COOH}$) (conocida como FITC-TAT-HSP20) (SEC. ID. n°: 304) (el asterisco indica que el resto "S" está fosforilado). Las células mesangiales se sembraron en un sustrato de silicona en presencia de suero y después de 48 horas las células se trataron con el fosfopeptido FITC-TAT-HSP20 (50 μM). Se determinó el número de las arrugas bajo las células en los tiempos puntuales indicados utilizando microscopia de contraste de fase ($n = 10$, * = $p < 0,05$ en comparación con el tiempo 0). Los resultados de este experimento se ilustran en la figura 2. El tratamiento de las células con el análogo fosfopeptídico de HSP20 condujo a una pérdida de tiempo dependiente de las arrugas (relajación de las células). Este experimento demuestra que la transducción de análogos fosfopeptídicos de HSP20 también relaja las células.

Ejemplo 5

Este experimento demuestra que la transducción de análogos fosfopeptídicos de HSP20 relajan y evitan el espasmo en tiras intactas de músculo liso vascular. Las tiras transversales de músculo liso de la arteria carótida bovina, desprovistas de endotelio, se pusieron en suspensión en un baño de músculo que contiene tampón de bicarbonato (NaCl 120 mM, KCl 4,7 mM, MgSO_4 1,0 mM, NaH_2PO_4 1,0 mM, glucosa 10 mM, CaCl_2 1,5 mM, y Na_2HCO_3 25 mM, pH 7,4), equilibrado con 95% de O_2 /5% de CO_2 , a 37 ° C a un gramo de tensión durante 2 horas. Los músculos se contrajeron previamente con serotonina (1 μM durante 10 minutos) y dosis acumulativas o FITC-fosfoHSP20-TAT, fosfoHSP20-TAT mezclados con FITC (FITC- $\text{NH}_2\text{-}\beta\text{AGGGGYGRKKRRQRRRPRKS*}\text{LWALGRPLA-COOH}$, círculos blancos) (SEC. ID. n°: 305), o FITC-TAT (FITC- $\text{NH}_2\text{-}\beta\text{AGGGGYGRKKRRQRRR}$, triángulos negros) (SEC. ID. n°: 306) se añadieron cada 10 minutos. La fuerza se representa como un porcentaje de la contracción máxima de serotonina ($n = 5$, * = $p < 0,05$ en comparación con 0 péptido añadido). Tiras representativas se fijaron en paraformaldehído al 4% y se examinaron al microscopio de fluorescencia (ampliación 40X). La lámina elástica interna (IEL) autofluoresció, y el medio y la adventicia (ADV) también presentaron fluorescencia (no mostrada).

Los resultados de este experimento se ilustran en la figura 3. La transducción de las tiras contraídas previamente de músculo liso de la arteria carótida bovina intacta con el fosfopeptido FITC-TAT-HSP20 condujo a una disminución de serotonina dependiente de la dosis en músculos contraídos previamente. Los péptidos que contienen la secuencia mezclada o FITC-TAT sola no tuvieron efecto significativo sobre la fuerza contráctil. Esto demuestra que los análogos fosfopeptídicos relajan y evitan el espasmo en los músculos lisos vasculares intactos. No hubo un patrón de tinción de fluorescencia difusa de las tiras de músculo después de la transducción con el fosfopeptido FITC-TAT-HSP20 lo que demuestra que los péptidos entran en los músculos.

Ejemplo 6

Este experimento demuestra que un péptido de transducción diferente puede introducir los análogos del fosfopeptido de HSP20. Además, se demuestra que los análogos fosfopeptídicos de HSP20 relajan y evitan el espasmo en los músculos lisos de un lecho vascular diferente en una especie diferente. Por último, se demuestra que la transducción de análogos de HSP20 relajan y evitan el espasmo en los músculos en los que está presente un endotelio intacto.

Los anillos de arteria coronaria porcina en los no estaban desprovistos de endotelio, se pusieron en suspensión en un baño de músculo que contenía tampón de bicarbonato (NaCl 120 mM, KCl 4,7 mM, MgSO_4 1,0 mM, NaH_2PO_4 1,0 mM, glucosa 10 mM, CaCl_2 1,5 mM, y Na_2HCO_3 25 mM, pH 7,4), equilibrado con 95% de O_2 /5% de CO_2 , a 37 ° C a un gramo de tensión durante 2 horas. Los músculos se contrajeron previamente con la serotonina (1 μM durante 10 minutos) y dosis acumuladas de PTD-pHSP20 ($\text{NH}_2\text{-}\beta\text{AYARRAAARQARAWLRRAS*}\text{APLPGLK-COOH}$, círculos negros) (SEC. ID. n°: 307) o pHSP20 mezclado con PTD ($\text{NH}_2\text{-}\beta\text{AYARRAAARQARAPRKS*}\text{LWALGRPLA-COOH}$ círculos blancos) (SEC. ID. n°: 308) se añadieron cada 10 minutos (figura 4). El porcentaje de relajación se representa como un porcentaje de la contracción máxima con serotonina ($n = 5$, * = $p < 0,05$ en comparación con 0 péptido añadido). Las concentraciones de péptido utilizadas se representan en el eje x. Anillos representativos se trataron con péptidos (concentración final 1 mM) unidos a FITC (15 minutos a 37°C), se fijaron en para formaldehído al 4% y se examinaron al microscopio de fluorescencia (ampliación 40X).

Los resultados de este experimento se ilustran en la figura 4. Esto demuestra que los análogos fosfopeptídicos de HSP20 relajan y evitan el espasmo en los músculos de una especie diferente y lecho vascular diferente. Había fluorescencia marcada en las tiras tratadas con análogos de transducción de proteínas. Esto demuestra que un péptido de transducción de la proteína que es diferente de TAT puede transducir el análogo fosfopeptídico y relaja y evita el espasmo en los músculos.

Ejemplo 7

Este experimento demuestra que la proteína de transducción de los análogos fosfopeptídicos de HSP20 pueden relajar y evitar el espasmo en los músculos lisos no vasculares.

El esfínter anal interno se obtuvo a partir de una muestra de patología humana después de una resección perineal abdominal para cáncer. Los músculos lisos se equilibraron en un baño de músculo como se describió en el ejemplo 6. Los músculos desarrollaron contracciones tónicas mantenidas cuando se calentaron en el tampón de bicarbonato. Estas contracciones se relajaron con la adición de activador de guanilato ciclasa, nitroprusiato de sodio (NPS). Cuando el nitroprusiato de sodio se lavó fuera del baño, los músculos se contrajeron de nuevo de forma espontánea. Los músculos se trataron luego con los análogos de DPT-fosfopeptídicos de HSP20 (NH₂-βAYARRAAARQARAWLRRAS*APLPGLK-COOH, concentración final 1 mM) (SEC. ID. n°: 307). Los músculos relajados y el espasmo se evitaron en respuesta a los análogos fosfopeptídicos y la relajación se mantuvo.

Se obtuvo músculo liso intestinal partir del coli de la tiña de un cerdo. Estos músculos se equilibraron en un baño de músculo como se ha descrito en el ejemplo 6. Los músculos produjeron contracciones transitorias en respuesta a la alta concentración de cloruro de potasio extracelular (KCl 110 mM) y en respuesta a carbacol (10⁻⁶ M) Los músculos se trataron a continuación con un gel de dextrano que contenía los análogos de DPT-fosfopeptídico de HSP20 (NH₂-βAYARRAAARQARAWLRRAS*APLPGLK-COOH, concentración final 1 mM) (SEC. ID. n°: 307) y se trataron con carbacol. El tratamiento con los análogos fosfopeptídicos atenuó significativamente la respuesta contráctil a carbacol.

Músculos lisos traqueales y del cuerpo cavernoso se extrajeron de conejos New Zealand White tras el sacrificio. Los músculos se equilibraron en un baño de músculo como se ha descrito en el ejemplo 6. Los músculos traqueales se contrajeron previamente con carbacol y los músculos lisos del cuerpo cavernoso se contrajeron previamente con norepinefrina. Los músculos se trataron a continuación con los análogos de DPT-fosfopeptídicos de HSP20 (NH₂-βAYARRAAARQARAWLRRAS*APLPGLK-COOH) (SEC. ID. n°: 307). Tanto los músculos de la tráquea como del cuerpo cavernoso se relajaron y el espasmo se evitó en respuesta a los análogos fosfopeptídicos.

Los resultados de estos experimentos demuestran que los análogos fosfopeptídicos de HSP20 pueden relajar y evitar espasmos en los músculos lisos del esfínter anal humano, los músculos lisos de intestinos porcino, los músculos lisos de la tráquea de conejo y los músculos lisos del cuerpo cavernoso de conejo.

Ejemplo 8

Este experimento demuestra que la proteína de transducción de los análogos fosfopeptídicos de HSP20 puede relajar y evitar espasmos en los músculos lisos de la vena safena humana.

La vena safena humana se obtuvo de restos que fueron descartados después de operaciones de derivación vascular. Anillos de la vena safena se equilibraron en un baño de músculo como se ha descrito en el experimento 4. Los anillos se trataron con un gel de dextrano solo al 7,5% o un gel de dextrano 7,5% que contiene los análogos fosfopeptídicos de HSP20 (NH₂-βAYARRAAARQARAWLRRAS*APLPGLK-COOH) (SEC. ID. n°: 307). Los anillos se trataron a continuación con la serotonina (1 μM). Los anillos tratados con el gel de dextrano solo al 7,5% se contrajeron en respuesta a la serotonina. Sin embargo, los anillos tratados con el gel de dextrano al 7,5% que contenían los análogos fosfopeptídicos de HSP20 no se contrajeron en respuesta a la serotonina.

Estos resultados demuestran que los análogos fosfopeptídicos de HSP20 evitan el espasmo (contracción) de los músculos lisos de la vena safena humana.

Ejemplo 9

Este experimento se realizó para demostrar que los análogos de péptidos más pequeños de la HSP20 fosforilada relajan y evitan el espasmo de los músculos lisos, incluso con mayor eficacia que los análogos más grandes.

Los anillos de aorta de conejo no desprovistos de endotelio, se pusieron en suspensión en un baño de músculo que contenía tampón de bicarbonato (NaCl 120 mM, KCl 4,7 mM, MgSO₄ 1,0 mM, NaH₂PO₄ 1,0 mM, glucosa 10 mM, CaCl₂ 1,5 mM, y Na₂HCO₃ 25 mM, pH 7,4), equilibrado con 95% de O₂/5% de CO₂, a 37 ° C a un gramo de tensión durante 2 horas. Los anillos se contrajeron previamente con norepinefrina (10⁻⁷ M) y se trataron con

RRRRRRApSAPLP (SEC. ID. nº: 309) o RRRRWLRRApSAPLP (SEC. ID. nº: 310). Ambos péptidos produjeron rápida y completa relajación e inhibición del espasmo de los músculos, y la relajación fue más rápida y los músculos se mantuvieron en estado relajado durante más tiempo que cuando se utilizaron péptidos más largos. Los péptidos utilizados se prepararon por síntesis de péptidos a base de Fmoc, y los péptidos conservaron el resto Fmoc en el extremo amino del péptido.

Estos datos demuestran que las secuencias de poliarginina pueden transducir los análogos de HSP20 e producir relajación y que la secuencia más pequeña ApSAPLP (SEC. ID. nº: 3) (donde "p" indica que el resto S está fosforilado) provoca una rápida y completa relajación e inhibición del espasmo.

Ejemplo 10

Este experimento demuestra que HSP20 se expresa en las células mesangiales y en las células del músculo liso de aorta de rata que han sido transfectadas de manera estable con PKG. También demuestra que la relajación de las células mesangiales se asocia a aumentos en la fosforilación de HSP20.

Se inmunotransfirieron homogeneizados de células mesangiales (figura 5, banda 1), células de músculo liso de aorta de rata (figura 5, banda 2) y células de músculo liso de aorta de rata transfectadas con PKG (figura 5, banda 3) a PKG (figura 5, cuadro A) o HSP20 (figura 5, cuadro B). En un experimento aparte, las células mesangiales se dejaron sin tratar (figura 5, cuadro C) o se trataron con dibutilil AMPc (10 µM, 15 minutos, la figura 5, cuadro D). Las proteínas se separaron por electroforesis en 2 dimensiones, se transfirieron a Immobilon y se sondaron con anticuerpos anti-HSP20. Los aumentos en la fosforilación de HSP20 conducen a un cambio en la movilidad electroforética de la proteína a una isoforma más ácida (flecha).

Estos datos demuestran que la activación de vías de señalización dependientes de nucleótidos cíclicos en las células mesangiales (como se muestra en la figura 2) está asociada a la fosforilación de HSP20.

Ejemplo 11

Este experimento demuestra que las células que expresan HSP20 (células transfectadas de manera estable con PKG) son capaces de contraerse.

Las células de músculo liso de aorta de rata que se atenúan en múltiples pases o que expresan de manera estable PKG se cultivaron en un sustrato de silicona en presencia de suero. Las células se fotografiaron con un microscopio de contraste de fase (ampliación de 10 aumentos). Las células atenuadas en múltiples pases no formaron arrugas en los sustratos, mientras que las células transfectadas con PKG formaban arrugas. Para determinar si las arrugas eran reversibles, las células transfectadas con PKG se trataron con dibutilil AMPc (10 µM) durante 30 minutos. El dibutilil AMPc condujo a una disminución de la formación de arrugas.

Considerados junto con el ejemplo 10, estos resultados demuestran que la expresión de HSP20 está asociada a un fenotipo contráctil. Las células del músculo liso vascular existen en fenotipos muy divergentes. En la pared vascular normal, las células del músculo liso están en un fenotipo contráctil bien diferenciado y son capaces de generar fuerza. En respuesta a una lesión, o en las condiciones de cultivo celular, las células modulan a un fenotipo sintético o secretor. Estas células proliferan y segregan proteínas de la matriz que contribuyen a la hiperplasia de la íntima. La modulación fenotípica está asociada a cambios en la expresión génica, la expresión de la proteína, la morfología y respuestas fisiológicas. Esto conduce a un estrechamiento patológico de la luz del vaso que se produce en la aterosclerosis y la hiperplasia de la íntima. Esto conduce a lesiones estenósicas y en última instancia a la oclusión del vaso. Por lo tanto, el mantenimiento de la expresión de la HSP20 es importante para el mantenimiento del fenotipo contráctil.

Ejemplo 12

Los procesos celulares tales como la adhesión celular, la citocinesis, la motilidad celular, la migración, y la contracción requieren todos reorganización dinámica del citoesqueleto de actina. Estos experimentos demuestran que la fosforilación de HSP20 modula cambios en estos filamentos de actina.

Se fijaron las células mesangiales transfectadas y se tiñeron los filamentos de actina con faloidina fluorescente marcada. Las células mesangiales se transfectaron con EGFP solo (EGFP), S16A-HSP20 (MUT-EGFP o HSP20 natural (WT-EGFP)). Las células se colocaron en un portaobjetos de vidrio y no se trataron (CONT) o se trataron con dibutilil AMPc (10 µM, durante 30 minutos. db-AMPc). Las células se fijaron y se tiñeron con rodamina faloidina. El dibutilil AMPc condujo a una pérdida de fibras de estrés centrales de actina in EGFP pero no de células S16A-HSP20. En las células que sobreexpresan HSP20 las fibras de actina se localizaron en la periferia. Los resultados de este experimento se ilustran en la figura 6.

Estos experimentos demuestran que la activación de vías de señalización dependientes de nucleótidos cíclicos, que conducen a aumentos en la fosforilación de HSP20, están asociados a una pérdida de fibras de estrés centrales de

actina. La sobreexpresión de HSP20 también se asoció a una pérdida de fibras de estrés de actina. En las células que sobreexpresan una forma mutada de HSP20 en el que la serina ha sido sustituida por una alanina (S16A-HSP20) y no puede fosforilarse, no hay pérdida de estas fibras centrales de actina con activación de vías de señalización dependientes de nucleótidos cíclicos. Estos estudios demuestran que la fosforilación de HSP20 está asocia a cambios en la formación de fibras de actina.

Ejemplo 13

Este experimento demuestra que la proteína de transducción de las células de músculos lisos con análogos fosfopeptídicos de HSP20 también conducen a cambios en la formación de fibras de actina.

Las células de músculo liso de aorta de rata se trataron con ácido liofosfatídico (ALF) en presencia y ausencia de FITC-TAT-pHSP20 (FITC-NH₂-βAGGGGYGRKKRRRQLRRAS*APLPGLK-COOH, 50 μM) (SEC. ID. n°: 307). El ácido liofosfatídico (ALF) es una sustancia que estimula la formación de fibras de actina. La inhibición de las acciones del ALF se ha demostrado que inhiben la hiperplasia de la íntima.

Las células se fijaron y tiñeron con faloidina y se obtuvieron imágenes por microscopia confocal. El ALF condujo a la formación de fibras de estrés robustas de actina, mientras que había una pérdida de fibras de estrés centrales de actina en las células tratadas con ALF en presencia del péptido FITC-TAT-pHSP20. Estos estudios demuestran que la transducción de proteínas con los análogos fosfopeptídicos de HSP20 inhibe la formación de las fibras de actina producida por el ALF. Estos estudios confirman que la HSP20 desempeña una función directa en la modulación de la formación de fibras de actina.

Ejemplo 14

La formación de la adhesión celular implica la interacción entre integrinas y sustratos de matriz extracelular. Esto provoca agrupación de integrinas. Las células forman a continuación filamentos de actina y las células se propagan. Si la matriz proporciona señales apropiadas, las células proceden a organizar su citoesqueleto caracterizado por la formación de adhesiones focales y fibras de estrés que contienen actina. La adhesión celular es un proceso dinámico reversible completo para la migración celular. La activación de GMPc conduce al desmontaje de la adhesión focal. Estos estudios demuestran que los análogos fosfopeptídicos de HSP20 intervienen como mediadores del desmontaje de la adhesión focal.

Células endoteliales bovinas de la aorta se sembraron en cubreobjetos de vidrio (células de 80K-100K) en DMEM más 10% de SFB durante la noche (24 pocillos de la placa). Las células se privaron de suero (sin suero) durante una hora y se incubaron en presencia de los análogos peptídicos de HSP20 [NH₂-βAYARRAAARQARAWLRRAS*APLPGLK-COOH-pHSP20 (10 μM) (SEC. ID. n°: 307) o análogos mezclados de HSP20 [NH₂-βAYARRAAARQARAPRKS*LWALGRPLA-COOH-scHSP20 (10 μM)] (SEC. ID. n°: 308) durante 30 minutos. Las células se fijaron con glutaraldehído al 3% y el número de adhesiones focales se detectó con microscopia de interferencia por reflexión. El péptido Hep I se utilizó como referencia positiva. Este péptido se une al punto de fijación de la heparina de la trombospondina y provoca el desmontaje de la adhesión focal. Tanto Hep I como pHSP20 condujeron al desmontaje de la adhesión focal. Los resultados se ilustran en la figura 7.

El tratamiento con DPT-pHSP20 condujo a una disociación de las adhesiones focales similar a la disociación producida por un péptido del dominio de unión a heparina con terminal amino de trombospondina 1 (Hep 1). El péptido mezclado no tuvo ningún efecto significativo sobre el desmontaje de la adhesión focal. Estos estudios demuestran que HSP20 fosforilada interviene como mediadora en el desmontaje de la adhesión focal. Esto debilita la unión celular y evita la formación de las uniones necesarias para la migración celular.

Ejemplo 15

Este experimento demuestra que los análogos peptídicos fosforilados de HSP20 inhiben directamente la migración celular.

Células A10confluentes se privaron de suero (0,5% de suero fetal bovino, SFB) durante 48 horas. Se practicó una herida lineal en la monocapa de células del músculo liso utilizando una espátula de goma y los bordes rayados se marcaron con distintivos metálicos. Las células se cambiaron a medio con 10% de SFB que contiene el DPT-pHSP20 (NH₂-βAYARRAAARQARAWLRRAS*APLPGLK-COOH (SEC. ID. n°: 307), o pHSP20 mezclado con PTD (NH₂-βAYARRAAARQARAPRKS*LWALGRPLA-COOH (SEC. ID. n°: 308) (50 mM) y se incubaron durante 24 horas. Las células se fijaron y se tiñeron con hematoxilina. El número de células que migran en un área rayada de 1 cm² se contaron como índice de migración. En experimentos adicionales, se determinó la migración de las células A10 en un ensayo en cámara de Boyden. En ambos casos el análogo fosfopeptídico de HSP20 condujo a la inhibición de la migración. La figura 8 ilustra los resultados de estos experimentos.

Estos resultados demuestran que la transducción de análogos fosfopeptídicos de HSP20 inhibe la migración provocada por el suero de las células del músculo liso.

Ejemplo 16

5 Este experimento demuestra que la transducción de análogos fosfopeptídicos de HSP20 inhibe la proliferación de células del músculo liso provocada por el suero.

10 Células A10 se privaron de suero durante 3 días. Las células se trataron a continuación con medio que contiene 10% de suero fetal bovino, DPT-pHSP20 (NH₂-βAYARRAAARQARAWLRRAS*APLPGLK-COOH (SEC. ID. nº: 307), o pHSP20 mezclada con PTD (NH₂-βAYARRAAARQARAPRKS*LWALGRPLA-COOH (SEC. ID. nº: 308) (50 mM). Después de 24 horas se realizaron los recuentos de células. El número de células por pocillo en las placas privadas de suero dieron un promedio de 109 células/pocillo (± 7,4) en comparación con 276 ± 6,1 en los pocillos que contenían suero bovino fetal al 10% (SFB). En presencia de SFB, los análogos fosfopeptídicos de HSP20 que contienen un dominio de transducción inhibido de la proliferación de músculo liso, 149 ± 14,6 en comparación con la transducción del análogo fosfopeptido mezclado de HSP20 (242,3 ± 15,3 células/pocillo). Los resultados de estos experimentos se ilustran en la figura 9.

15 Los resultados de estos ejemplos demuestran que HSP20 se asocia a un fenotipo contráctil y que la transducción de análogos fosfopeptídicos de HSP20 inhiben la formación de fibra de actina, la formación de adhesión focal, la migración de células del músculo liso y la proliferación de músculo liso. Estos son procesos celulares que conducen a la hiperplasia de la íntima, y a otros trastornos como se ha expuesto en toda la aplicación.

Ejemplo 17

25 Estos experimentos demuestran que la HSP20 inhibe la hiperplasia de la íntima en los injertos de vena safena humana.

30 Los segmentos de vena safena humana se cultivaron en medio que contenía 30% de suero fetal bovino. Los segmentos se trataron durante 14 días con medio que contiene suero solo, suero y el análogo fosfopeptídico de HSP20 (DPT-pHSP20 (NH₂-βAYARRAAARQARAWLRRAS*APLPGLK-COOH, 10 μM) (SEC. ID. nº: 307), o el análogo de fosfopeptido mezclado con DPT (NH₂-βAYARRAAARQARAPRKS*LWALGRPLA-COOH, 10 μM) (SEC. ID. nº: 308). Los anillos se fijaron en formalina, se tiñeron con hematoxilina y eosina, y se midió morfométricamente el área de la íntima. Hubo una reducción significativa en el área de la íntima en los anillos transducidos con los análogos fosfopeptídicos de HSP20 en comparación con los anillos tratados con suero sólo o suero y la transducción del análogo mezclado.

35 Estos resultados demuestran que la hiperplasia de la íntima puede inhibirse en segmentos de vena safena humana por transducción de los análogos fosfopeptídicos de HSP20.

Ejemplo 18

40 Este experimento demuestra que las células vegetales pueden modificarse genéticamente para producir HSP20 recombinante.

45 Células BY-2 de tabaco se transformaron con vector solo (vector transformado) o con montajes de HSP20 etiquetados con His (6xhis-HSP20 transformado). Se realizaron transferencias Western en lisados de células utilizando anticuerpos monoclonales anti-6xHis. Hay inmunoreactividad de un polipéptido de 20 kDa en los lisados de HSP20, pero no los lisados transformados de vector vacíos.

50 Las secciones ópticas de imágenes de inmunofluorescencia confocal de células de tabaco procesadas, que expresan temporalmente ya sea HSP20 etiquetada con epítipo myc, sondeada con anticuerpos anti-myc, HSP20, sondeada con anticuerpos anti-HSP20, TAT-HSP20, sondeada con anticuerpos anti-HSP20 o HISTAT-HSP20, sondados con anticuerpos anti-his. La expresión está presente en los 4 montajes (bar = 100 μm).

55 Estos datos demuestran que las plantas pueden modificarse genéticamente para producir proteínas que contienen una secuencia de transducción de proteínas y la molécula de HSP20. Esto representa una fuente alternativa de producción de HSP20.

Listado de secuencias

60 <110> Brophy, Colleen
Komalavilas, Padmini
Panitch, Alyssa
Joshi, Lokesh
Seal, Brandon L.

65 <120> REACTIVOS Y PROCEDIMIENTOS PARA TERAPIAS DEL MÚSCULO LISO

<130> ASU-1061
 <150> 60/314,535<151> 2001-08-23
 5 <160> 320
 <170> Patente en versión 3.1
 10 <210> 1
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 1
 20 Trp Leu Arg Arg
 1 _____
 <210> 2
 <211> 6
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X es S, T, Y, D o E
 35 <400> 2
 Ala Xaa Ala Pro Leu Pro
 1 5
 <210> 3
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> Péptido sintético
 <400> 3
 Ala Ser Ala Pro Leu Pro
 1 5
 50 <210> 4
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 4
 60 Ala Thr Ala Pro Leu Pro
 1 5

ES 2 432 225 T3

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
5
<220>
<223> Péptido sintético

<400> 5
10
Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro
1 5

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
15
<220>
<223> Péptido sintético
20
<400> 6

Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro
1 5
25
<210> 7
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
30
<220>
<223> Péptido sintético

<400> 7

Ala Tyr Ala Pro Leu Pro
1 5
35
<210> 8
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
40
<220>
<223> Péptido sintético
45
<400> 8

Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro
1 5
50
<210> 9
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
55
<223> Péptido sintético

<400> 9

Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro
1 5
60

ES 2 432 225 T3

<210> 10
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 10
 10
 Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro
 1 5
 <210> 11
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 11
 Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro
 1 5 10
 25
 <210> 12
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 12
 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro
 1 5
 35
 <210> 13
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <400> 13
 Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro
 1 5
 50
 <210> 14
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 14
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro
 1 5 10
 60

ES 2 432 225 T3

<210> 15
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 15
 10
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro
 1 5
 <210> 16
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 16
 Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro
 1 5
 <210> 17
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <400> 17
 Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro
 1 5 10
 <210> 18
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <400> 18
 Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5
 <210> 19
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Péptido sintético
 55
 <400> 19
 Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5
 60

ES 2 432 225 T3

<210> 20
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 20
 10
 Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 1 5 10
 <210> 21
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 21
 Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10
 25
 <210> 22
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 22
 Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10
 35
 <210> 23
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <400> 23
 Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10
 50
 <210> 24
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 24
 Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10
 60

ES 2 432 225 T3

<210> 25
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 25
 10
 Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10
 <210> 26
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 26
 Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10
 25
 <210> 27
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 27
 Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10
 35
 <210> 28
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <400> 28
 Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
 1 5 10
 50
 <210> 29
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 55
 <400> 29
 Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
 1 5 10
 60

ES 2 432 225 T3

5	<210> 30 <211> 11 <212> PRT <213> Secuencia artificial																							
	<220> <223> Péptido sintético																							
10	<400> 30	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Ser</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Asp</td><td style="width: 10%;">Lys</td><td style="width: 10%;">Ser</td> </tr> <tr> <td style="border-top: 1px solid black;">1</td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">10</td><td></td> </tr> </table>	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Ser	1				5					10	
Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Ser														
1				5					10															
	<210> 31 <211> 11 <212> PRT <213> Secuencia artificial																							
15	<220> <223> Péptido sintético																							
20	<400> 31	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Ser</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Asp</td><td style="width: 10%;">Lys</td><td style="width: 10%;">Thr</td> </tr> <tr> <td style="border-top: 1px solid black;">1</td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">10</td><td></td> </tr> </table>	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Thr	1				5					10	
Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Thr														
1				5					10															
	<210> 32 <211> 10 <212> PRT <213> Secuencia artificial																							
25	<220> <223> Péptido sintético																							
30	<400> 32	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Ser</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Gly</td> </tr> <tr> <td style="border-top: 1px solid black;">1</td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">10</td> </tr> </table>	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	1				5					10		
Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly															
1				5					10															
	<210> 33 <211> 10 <212> PRT <213> Secuencia artificial																							
35	<220> <223> Péptido sintético																							
40	<400> 33	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Ser</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Asp</td> </tr> <tr> <td style="border-top: 1px solid black;">1</td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">10</td> </tr> </table>	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	1				5					10		
Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp															
1				5					10															
	<210> 34 <211> 11 <212> PRT <213> Secuencia artificial																							
45	<220> <223> Péptido sintético																							
50	<400> 34	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Ser</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Gly</td><td style="width: 10%;">Leu</td> </tr> <tr> <td style="border-top: 1px solid black;">1</td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">10</td><td></td> </tr> </table>	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	1				5					10	
Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu														
1				5					10															
	<210> 34 <211> 11 <212> PRT <213> Secuencia artificial																							
55	<220> <223> Péptido sintético																							
60	<400> 34	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Ser</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Gly</td><td style="width: 10%;">Leu</td> </tr> <tr> <td style="border-top: 1px solid black;">1</td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">10</td><td></td> </tr> </table>	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	1				5					10	
Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu														
1				5					10															

ES 2 432 225 T3

<210> 35
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 35
 10
 Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10
 <210> 36
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 36
 Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10
 25
 <210> 37
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 37
 Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10
 35
 <210> 38
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <400> 38
 Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10
 50
 <210> 39
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 55
 <400> 39
 Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10
 60

ES 2 432 225 T3

<210> 40
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 40
 10

	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Ser
	1				5					10		

 <210> 41
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 41

	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Thr
	1				5					10		

 <210> 42
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <400> 42

	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Ser
	1				5					10		

 <210> 43
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <400> 43

	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Thr
	1				5					10		

 <210> 44
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Péptido sintético
 50
 <400> 44

	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Ser
	1				5					10		

 <210> 44
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 60
 <400> 44

ES 2 432 225 T3

<210> 45
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 45
 10
 Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
 1 5 10
 <210> 46
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 46
 Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5 10
 25
 <210> 47
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 47
 Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5 10
 35
 <210> 48
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <400> 48
 Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 1 5 10
 50
 <210> 49
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 55
 <400> 49
 Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10
 60

ES 2 432 225 T3

<210> 50
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 50
 10
Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu
1 5 10

 <210> 51
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 51
Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys
1 5 10

 <210> 52
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <400> 52
Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
1 5 10

 <210> 53
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <400> 53
Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
1 5 10

 <210> 54
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Péptido sintético
 50
 <400> 54
Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
1 5 10

 <210> 55
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 60
 <400> 55

ES 2 432 225 T3

<210> 55
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 55
 10
 Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10

 <210> 56
 <211> 13
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 56
 Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
 1 5 10
 25 <210> 57
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 57
 Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
 35 1 5 10

 <210> 58
 <211> 13
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45 <400> 58
 Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
 1 5 10

 <210> 59
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> Péptido sintético
 <400> 59
 Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
 60 1 5 10

ES 2 432 225 T3

<210> 60
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 60
 10
 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5
 <210> 61
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 61
 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5
 25
 <210> 62
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 62
 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 1 5 10
 35
 <210> 63
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <400> 63
 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10
 50
 <210> 64
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 64
 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10
 60

ES 2 432 225 T3

<210> 65
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 65
 10
 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10
 <210> 66
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 66
 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10
 25
 <210> 67
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 67
 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10
 35
 <210> 68
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <400> 68
 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10
 50
 <210> 69
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 69
 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10
 60

ES 2 432 225 T3

<210> 70
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 70
 10
 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
 1 5 10
 <210> 71
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 71
 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
 1 5 10
 25
 <210> 72
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 72
 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
 1 5 10
 35
 <210> 73
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <400> 73
 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
 1 5 10
 50
 <210> 74
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 55
 <400> 74
 Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5 10
 60

ES 2 432 225 T3

<210> 75
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 75
 10
 Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5 10
 <210> 76
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 76
 Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 1 5 10
 25
 <210> 77
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 77
 Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10
 35
 <210> 78
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <400> 78
 Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10
 50
 <210> 79
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 79
 Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10
 60

ES 2 432 225 T3

<210> 80
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 80
 10

	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Ser
	1				5					10		

 <210> 81
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 81

	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Thr
	1				5					10		

 <210> 82
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <400> 82

	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Ser
	1				5					10		

 <210> 83
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <400> 83

	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Thr
	1				5					10		

 <210> 84
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Péptido sintético
 50
 <400> 84

	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Ser
	1				5					10		

 <210> 84
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 60
 <400> 84

ES 2 432 225 T3

<210> 85
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 85
 10
 Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
 1 5 10
 <210> 86
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 86
 Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
 1 5 10
 <210> 87
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <400> 87
 Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
 1 5 10
 <210> 88
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <400> 88
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5 10
 <210> 89
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Péptido sintético
 55
 <400> 89
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5 10
 60

ES 2 432 225 T3

<210> 90
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 90
 10
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 1 5 10
 <210> 91
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 91
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10
 25 <210> 92
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 92
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10
 35 <210> 93
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Péptido sintético
 45 <400> 93
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10
 50 <210> 94
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> Péptido sintético
 <400> 94
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10
 60

ES 2 432 225 T3

<210> 95
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 95
 10
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10
 <210> 96
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 96
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10
 <210> 97
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <400> 97
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10
 <210> 98
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <400> 98
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
 1 5 10
 <210> 99
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Péptido sintético
 55
 <400> 99
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
 1 5 10
 60

ES 2 432 225 T3

<210> 100
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 100
 10
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
 1 5 10
 <210> 101
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 101
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
 1 5 10
 <210> 102
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 102
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5
 <210> 103
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 103
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5
 <210> 104
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 104
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 1 5 10
 60

ES 2 432 225 T3

<210> 105
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 105
 10
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10
 <210> 106
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 106
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10
 25
 <210> 107
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 107
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10
 35
 <210> 108
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <400> 108
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10
 50
 <210> 109
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 109
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10
 60

ES 2 432 225 T3

<210> 110
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 110
 10
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10
 <210> 111
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 111
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10
 <210> 112
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <400> 112
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
 1 5 10
 <210> 113
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <400> 113
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
 1 5 10
 <210> 114
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Péptido sintético
 50
 <400> 114
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
 1 5 10
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 114
 60
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
 1 5 10

ES 2 432 225 T3

<210> 115
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 115
 10

	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Thr
	1				5					10	

 <210> 116
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 116
 20

	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly
	1				5					10

 <210> 117
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 117
 30

	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp
	1				5					10

 <210> 118
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 118
 40

	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu
	1				5					10	

 <210> 119
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 119
 50

	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys
	1				5					10	

 <210> 119
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 119
 60

	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys
	1				5					10	

ES 2 432 225 T3

<210> 120
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 120
 10

	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu
	1				5					10	

 <210> 121
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 121

	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys
	1				5					10	

 <210> 122
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <400> 122

	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Ser
	1				5					10		

 <210> 123
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <400> 123

	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Thr
	1				5					10		

 <210> 124
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Péptido sintético
 50
 <400> 124

	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Ser
	1				5					10		

 <210> 124
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 60
 <400> 124

ES 2 432 225 T3

5	<210> 125 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial																									
	<220> <223> Péptido sintético																									
10	<400> 125	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Tyr</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Gly</td><td style="width: 10%;">Lys</td><td style="width: 10%;">Thr</td> </tr> <tr> <td style="border-top: 1px solid black;">1</td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">10</td><td></td><td></td> </tr> </table>	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Thr	1				5					10		
Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Thr															
1				5					10																	
	<210> 126 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial																									
15	<220>																									
	<223> Péptido sintético																									
20	<400> 126	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Tyr</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Asp</td><td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Ser</td> </tr> <tr> <td style="border-top: 1px solid black;">1</td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">10</td><td></td><td></td> </tr> </table>	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Ser	1				5					10		
Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Ser															
1				5					10																	
	<210> 127 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial																									
25	<220>																									
	<223> Péptido sintético																									
30	<400> 127	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Tyr</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Asp</td><td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Thr</td> </tr> <tr> <td style="border-top: 1px solid black;">1</td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">10</td><td></td><td></td> </tr> </table>	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Thr	1				5					10		
Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Thr															
1				5					10																	
	<210> 128 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial																									
35	<220>																									
	<223> Péptido sintético																									
40	<400> 128	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Tyr</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Asp</td><td style="width: 10%;">Lys</td><td style="width: 10%;">Ser</td> </tr> <tr> <td style="border-top: 1px solid black;">1</td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">10</td><td></td><td></td> </tr> </table>	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Ser	1				5					10		
Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Ser															
1				5					10																	
	<210> 129 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial																									
45	<220>																									
	<223> Péptido sintético																									
50	<400> 129	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Tyr</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Asp</td><td style="width: 10%;">Lys</td><td style="width: 10%;">Ser</td> </tr> <tr> <td style="border-top: 1px solid black;">1</td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">10</td><td></td><td></td> </tr> </table>	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Ser	1				5					10		
Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Ser															
1				5					10																	
	<210> 129 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial																									
55	<220>																									
	<223> Péptido sintético																									
60	<400> 129	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Arg</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Tyr</td><td style="width: 10%;">Ala</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Leu</td><td style="width: 10%;">Pro</td><td style="width: 10%;">Asp</td><td style="width: 10%;">Lys</td><td style="width: 10%;">Thr</td> </tr> <tr> <td style="border-top: 1px solid black;">1</td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td style="border-top: 1px solid black;">10</td><td></td><td></td> </tr> </table>	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Thr	1				5					10		
Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Thr															
1				5					10																	

ES 2 432 225 T3

<210> 130
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 130
 10

	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly
	1				5					10	

 <210> 131
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 131

	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp
	1				5					10	

 <210> 132
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <400> 132

	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu
	1				5					10		

 <210> 133
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <400> 133

	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys
	1				5					10		

 <210> 134
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Péptido sintético
 50
 <400> 134

	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu
	1				5					10		

 <210> 134
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 60
 <400> 134

ES 2 432 225 T3

<210> 135
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 135
 10
 Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10
 <210> 136
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 136
 Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10
 25 <210> 137
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 137
 Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10
 35 <210> 138
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Péptido sintético
 45 <400> 138
 Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10
 50 <210> 139
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 139
 Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10
 60

ES 2 432 225 T3

<210> 140
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 140
 10

	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Ser
	1				5					10			

 <210> 141
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 141

	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Thr
	1				5					10			

 <210> 142
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <400> 142

	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Ser
	1				5					10			

 <210> 143
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <400> 143

	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Thr
	1				5					10			

 <210> 144
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Péptido sintético
 50
 <220>
 <221> Misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 55
 60

ES 2 432 225 T3

<400> 144

Xaa Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro
1 5

5 <210> 145
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
15 <222> (1)..(1)
<223> X es F, Y, o W

<400> 145

Xaa Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro
1 5 10

20 <210> 146
<211> 11
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X es F, Y, o W

35 <400> 146

Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro
1 5 10

40 <210> 147
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
50 <222> (1)..(1)
<223> X es F, Y, o W

<400> 147

Xaa Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro
1 5

55 <210> 148
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> Péptido sintético

ES 2 432 225 T3

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X es F, Y, o W

 <400> 148

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro
1				5					10

 10 <210> 149
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 20 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

 <400> 149

 25

Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro
1				5						10

 <210> 150
 <211> 9
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> X es F, Y, o W

 40 <400> 150

Xaa	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro
1				5				

 45 <210> 151
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 50 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 55 <222> (1).. (1)
 <223> X es F, Y, o W

 <400> 151

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro
1				5					10

 60

ES 2 432 225 T3

<210> 152
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 10 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

 <400> 152
 15

Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro
1				5					10	

 <210> 153
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Péptido sintético
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 30
 <400> 153

Xaa	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly
1				5					10

 <210> 154
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 45
 <400> 154

Xaa	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp
1				5					10

 <210> 155
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

ES 2 432 225 T3

<400> 155

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu
5	1				5					10	

<210> 156
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

20 <400> 156

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys
25	1				5					10	

<210> 157
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

<400> 157

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu
40	1				5					10	

<210> 158
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Péptido sintético

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> X es F, Y, o W

<400> 158

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys
55	1				5					10	

<210> 159
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60

ES 2 432 225 T3

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

10 <400> 159

Xaa	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Ser
1				5					10		

<210> 160
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

<400> 160

Xaa	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Thr
1				5					10		

30 <210> 161
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

<400> 161

Xaa	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Ser
1				5					10		

45 <210> 162
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Péptido sintético

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

60 <400> 162

Xaa	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Thr
1				5					10		

ES 2 432 225 T3

<210> 163
 <211> 12
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

 15 <400> 163

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Ser
	1				5					10		

 20 <210> 164
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 25 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 30 <223> X es F, Y, o W

 <400> 164

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Thr
	1				5					10		

 35 <210> 165
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 45 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

 <400> 165

 50

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Ser
	1				5					10		

 55 <210> 166
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE

ES 2 432 225 T3

<222> (1).. (1)
 <223> X es F, Y, o W

 <400> 166
 5

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Thr
	1				5					10		

 <210> 167
 <211> 11
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 20
 <400> 167

	Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly
	1				5					10	

 25 <210> 168
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (1).. (1)
 <223> X es F, Y, o W

 <400> 168

	Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp
	1				5					10	

 40 <210> 169
 <211> 12
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 55 <400> 169

	Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu
	1				5					10		

 60 <210> 170
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 432 225 T3

<220>
<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X es F, Y, o W

10 <400> 170

	Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys
	1				5					10		

<210> 171
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X es F, Y, o W

25 <400> 171

	Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu
	1				5					10		

30 <210> 172
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X es F, Y, o W

40 <400> 172

45 <220>
<223> Péptido sintético

	Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys
	1				5					10		

<210> 173
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Péptido sintético

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X es F, Y, o W

60 <400> 173

ES 2 432 225 T3

		Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Ser
		1				5					10			
5	<210>	174												
	<211>	13												
	<212>	PRT												
	<213>	Secuencia artificial												
10	<220>													
	<223>	Péptido sintético												
15	<220>													
	<221>	MISC_FEATURE												
	<222>	(1)..(1)												
	<223>	X es F, Y, o W												
	<400>	174												
20		Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Thr
		1				5					10			
25	<210>	175												
	<211>	13												
	<212>	PRT												
	<213>	Secuencia artificial												
30	<220>													
	<223>	Péptido sintético												
35	<220>													
	<221>	MISC_FEATURE												
	<222>	(1)..(1)												
	<223>	X es F, Y, o W												
	<400>	175												
40		Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Ser
		1				5					10			
45	<210>	176												
	<211>	13												
	<212>	PRT												
	<213>	Secuencia artificial												
50	<220>													
	<223>	Péptido sintético												
55	<220>													
	<221>	MISC_FEATURE												
	<222>	(1)..(1)												
	<223>	X es F, Y, o W												
	<400>	176												
60		Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Thr
		1				5					10			
65	<210>	177												
	<211>	13												
	<212>	PRT												
	<213>	Secuencia artificial												
70	<220>													
	<223>	Péptido sintético												

ES 2 432 225 T3

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 5
 <400> 177

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Ser
1				5					10			

 10
 <210> 178
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

 <400> 178

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Thr
1				5					10			

 25
 <210> 179
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> X es F, Y, o W

 35
 <400> 179

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Ser
1				5					10			

 40
 <210> 180
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

 50
 <400> 180

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Thr
1				5					10			

 55
 <210> 181
 <211> 12

 60

ES 2 432 225 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 10 <223> X es F, Y, o W

 <400> 181

	Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly
	1			5						10		

 15 <210> 182
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 25 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

 <400> 182
 30

	Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp
	1			5						10		

 <210> 183
 <211> 13
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 40 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> X es F, Y, o W

 <400> 183
 45

	Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu
	1			5						10			

 <210> 184
 50 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 55 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 60 <223> X es F, Y, o W

 <400> 184

ES 2 432 225 T3

		Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	
		1				5					10				
5	<210>	185													
	<211>	13													
	<212>	PRT													
	<213>	Secuencia artificial													
	<220>														
10	<223>	Péptido sintético													
	<220>														
	<221>	MISC_FEATURE													
	<222>	(1)..(1)													
15	<223>	X es F, Y, o W													
	<400>	185													
		Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	
		1				5					10				
20	<210>	186													
	<211>	13													
	<212>	PRT													
	<213>	Secuencia artificial													
25	<220>														
	<223>	Péptido sintético													
	<220>														
30	<221>	MISC_FEATURE													
	<222>	(1)..(1)													
	<223>	X es F, Y, o W													
	<400>	186													
35		Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	
		1				5					10				
40	<210>	187													
	<211>	14													
	<212>	PRT													
	<213>	Secuencia artificial													
	<220>														
45	<223>	Péptido sintético													
	<220>														
	<221>	MISC_FEATURE													
	<222>	(1)..(1)													
	<223>	X es F, Y, o W													
50	<400>	187													
		Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Ser
		1				5					10				
55	<210>	188													
	<211>	14													
	<212>	PRT													
	<213>	Secuencia artificial													
	<220>														
60	<223>	Péptido sintético													

ES 2 432 225 T3

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 5 <400> 188

Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Thr
1				5					10				

10 <210> 189
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 20 <400> 189

Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Ser
1				5					10				

25 <210> 190
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

40 <400> 190

Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Thr
1				5					10				

45 <210> 191
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 55 <400> 191

Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Ser
1				5					10				

60 <210> 192
 <211> 14

ES 2 432 225 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 5 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 10 <223> X es F, Y, o W

<400> 192

	Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Thr
	1				5					10				

15 <210> 193
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

<400> 193

30

	Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Ser
			1				5					10		

35 <210> 194
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

<400> 194

	Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Thr
	1				5					10				

50 <210> 195
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

60

ES 2 432 225 T3

<400> 195

Xaa	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly
1				5					10

5 <210> 196
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

<400> 196

Xaa	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp
1				5					10

20 <210> 197
 <211> 11
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

35 <400> 197

Xaa	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu
1				5					10	

40 <210> 198
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X es F, Y, o W

<400> 198

Xaa	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys
1				5					10	

55 <210> 199
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Péptido sintético

ES 2 432 225 T3

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X es F, Y, o W

 <400> 199

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu
10	1				5					10	

 <210> 200
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 20
 <400> 200
 25

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys
30	1				5					10	

 <210> 201
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 40
 <400> 201

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Ser
45	1				5					10		

 <210> 202
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 55
 <400> 202

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Thr
60	1				5					10		

ES 2 432 225 T3

<210> 203
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 10 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

 <400> 203
 15

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Ser
	1				5					10		

 <210> 204
 <211> 12
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 30
 <400> 204

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Thr
	1				5					10		

 <210> 205
 <211> 12
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 45 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

 <400> 205

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Ser
	1				5					10		

 <210> 206
 <211> 12
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

ES 2 432 225 T3

<400> 206

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Thr
5	1				5					10		

<210> 207
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

20 <400> 207

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Ser
20	1				5					10		

25 <210> 208
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

40 <400> 208

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Thr
40	1				5					10		

45 <210> 209
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Péptido sintético

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

60 <400> 209

	Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly
60	1				5					10	

65 <210> 210
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 432 225 T3

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

10 <400> 210
 Xaa Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5 10

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

20 <220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

30 <400> 211
 Xaa Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 1 5 10

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

40 <220>
 <223> Péptido sintético

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

50 <400> 212
 Xaa Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10

55 <210> 213
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Péptido sintético

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

70 <400> 213
 Xaa Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10

ES 2 432 225 T3

<210> 214
 <211> 12
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

15 <400> 214

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys
1				5					10		

20 <210> 215
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 30 <223> X es F, Y, o W

<400> 215

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Ser
1				5					10			

35 <210> 216
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 45 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

<400> 216

50

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Thr
1				5					10			

<210> 217
 <211> 13
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE

ES 2 432 225 T3

<222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

<400> 217

5

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Ser
1				5					10			

<210> 218
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

20

<400> 218

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Thr
1				5					10			

25

<210> 219
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE

35

<222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

<400> 219

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Ser
1				5					10			

40

<210> 220
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Péptido sintético

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

55

<400> 220

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Thr
1				5					10			

60

<210> 221
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 432 225 T3

<220>
<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X es F, Y, o W

10 <400> 221

	Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Ser
	1				5					10			

<210> 222
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1).. (1)
<223> X es F, Y, o W

25 <400> 222

	Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Thr
	1				5					10			

<210> 223
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Péptido sintético

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X es F, Y, o W

40 <400> 223

45 <220>
<223> Péptido sintético

	Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly
	1				5					10		

<210> 224
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Péptido sintético

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1).. (1)
<223> X es F, Y, o W

60 <400> 224

ES 2 432 225 T3

		Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	
		1				5					10			
5	<210>	225												
	<211>	13												
	<212>	PRT												
	<213>	Secuencia artificial												
10	<220>													
	<223>	Péptido sintético												
15	<220>													
	<221>	MISC_FEATURE												
	<222>	(1)..(1)												
	<223>	X es F, Y, o W												
	<400>	225												
20		Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu
		1				5					10			
	<210>	226												
	<211>	13												
	<212>	PRT												
	<213>	Secuencia artificial												
25	<220>													
	<223>	Péptido sintético												
30	<220>													
	<221>	MISC_FEATURE												
	<222>	(1)..(1)												
	<223>	X es F, Y, o W												
	<400>	226												
35		Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys
		1				5					10			
40	<210>	227												
	<211>	13												
	<212>	PRT												
	<213>	Secuencia artificial												
45	<220>													
	<223>	Péptido sintético												
50	<220>													
	<221>	MISC_FEATURE												
	<222>	(1)..(1)												
	<223>	X es F, Y, o W												
	<400>	227												
55		Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu
		1				5					10			
	<210>	228												
	<211>	13												
	<212>	PRT												
	<213>	Secuencia artificial												
60	<220>													
	<223>	Péptido sintético												

ES 2 432 225 T3

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 5
 <400> 228

	Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys
	1				5					10			

 10 <210> 229
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (1)..(1)
 <223> es F, Y, o W

 <400> 229

	Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Ser
	1				5					10				

 25 <210> 230
 <211> 14
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

 40 <400> 230

	Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Thr
	1				5					10				

 45 <210> 231
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 50 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 55 <223> X es F, Y, o W

 <400> 231

	Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Ser
	1				5					10				

 60 <210> 232
 <211> 14

ES 2 432 225 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 5 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 10 <223> X es F, Y, o W

<400> 232

	Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Thr
	1				5					10				

15 <210> 233
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 25 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

<400> 233

30

	Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Ser
	1				5					10				

<210> 234
 <211> 14
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

45 <400> 234

	Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Thr
	1				5					10				

50 <210> 235
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 60 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

ES 2 432 225 T3

<400> 235

Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Ser
1				5					10				

5 <210> 236
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

<400> 236

Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Thr
20				5					10				

<210> 237
 <211> 10
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

35 <400> 237

Xaa	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly
1				5					10

40 <210> 238
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 45 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X es F, Y, o W

<400> 238

Xaa	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp
55				5					10

<210> 239
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Péptido sintético

ES 2 432 225 T3

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 5 <223> X es F, Y, o W

 <400> 239

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu
10	1				5					10	

 <210> 240
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 20 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> X es F, Y, o W

 <400> 240
 25

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys
30	1				5					10	

 <210> 241
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 40
 <400> 241

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu
45	1				5					10	

 <210> 242
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 55 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

 <400> 242

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys
60	1				5					10	

ES 2 432 225 T3

<210> 243
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 10 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 <400> 243
 15

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Ser
	1				5					10		

 <210> 244
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Péptido sintético
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 30
 <400> 244

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Thr
	1				5					10		

 <210> 245
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 45
 <400> 245

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Ser
	1				5					10		

 <210> 246
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

ES 2 432 225 T3

<400> 246

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Thr
5	1				5					10		
	<210> 247 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial											
10	<220> <223> Péptido sintético											
15	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (1)..(1) <223> X es F, Y, o W											

<400> 247

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Ser
20	1				5					10		
	<210> 248 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial											
25	<220> <223> Péptido sintético											
30	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (1)..(1) <223> X es F, Y, o W											

<400> 248

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Thr
35	1				5					10		
	<210> 249 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial											
40	<220> <223> Péptido sintético											
45	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (1)..(1) <223> X es F, Y, o W											

<400> 249

	Xaa	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Ser
50	1				5					10		
	<210> 250 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial											
55	<220> <223> Péptido sintético											
60	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (1)..(1) <223> X es F, Y, o W											

ES 2 432 225 T3

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

10 <400> 250

Xaa	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Thr
1				5					10		

<210> 251
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

<400> 251

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly
1				5					10	

30 <210> 252
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

<400> 252

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp
1				5					10	

45 <210> 253
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Péptido sintético

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

60 <400> 253

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu
1				5					10		

ES 2 432 225 T3

5 <210> 254
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

15 <400> 254

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys
1				5					10		

20 <210> 255
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido sintético

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

<400> 255

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu
1				5					10		

35 <210> 256
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

<400> 256

50

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys
	1				5					10	

55 <210> 257
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE

ES 2 432 225 T3

<222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

 <400> 257
 5

	Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Ser
	1				5					10			

 <210> 258
 <211> 13
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 20
 <400> 258

	Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Thr
	1				5					10			

 25 <210> 259
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (1).. (1)
 <223> X es F, Y, o W

 <400> 259

	Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Ser
	1				5					10			

 40 <210> 260
 <211> 13
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

 55 <400> 260

	Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Thr
	1				5					10			

 60 <210> 261
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 432 225 T3

<220>
<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X es F, Y, o W

10 <400> 261

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Ser
1				5					10			

<210> 262
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X es F, Y, o W

25 <400> 262

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Thr
1				5					10			

30 <210> 263
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X es F, Y, o W

40 <400> 263

45 <220>
<223> Péptido sintético

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Ser
1				5					10			

<210> 264
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Péptido sintético

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X es F, Y, o W

60 <400> 264

ES 2 432 225 T3

		Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Thr
		1				5					10			

5 <210> 265
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 <400> 265

		Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly
		1				5					10		

20 <210> 266
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido sintético

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 <400> 266

		Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp
		1				5					10		

35 <210> 267
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W
 <400> 267

		Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu
		1				5					10			

50 <210> 268
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Péptido sintético

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE

ES 2 432 225 T3

<222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

<400> 268

5

Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys
1				5					10			

<210> 269
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

15

<400> 269

Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu
1				5					10			

20

<210> 270
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Péptido sintético

30

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

35

<400> 270

Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys
1				5					10			

40

<210> 271
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Péptido sintético

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

55

<400> 271

Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Ser
1				5					10				

60

<210> 272
 <211> 14

ES 2 432 225 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 5 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 10 <223> X es F, Y, o W

<400> 272

	Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Thr
15	1				5					10				

<210> 273
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 25 <223> X es F, Y, o W

<400> 273

	Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Ser
30	1				5					10				

<210> 274
 <211> 14
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 40 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 45 <223> X es F, Y, o W

<400> 274

	Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Lys	Thr
50	1				5					10				

<210> 275
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 55 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 60 <223> X es F, Y, o W

ES 2 432 225 T3

<400> 275

Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Ser
1				5					10				

5 <210> 276
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

<400> 276

Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Thr
1				5					10				

20 <210> 277
 <211> 14
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es F, Y, o W

35 <400> 277

Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Ser
1				5					10				

40 <210> 278
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X es F, Y, o W

<400> 278

Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Thr
1				5					10				

55 <210> 279
 <211> 1
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Péptido sintético

ES 2 432 225 T3

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X es (R)4-9
 <400> 279

10
 <210> 280
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 280

20
 Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
 1 5 10

<210> 281
 <211> 12
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético
 30 <400> 281

Ala Tyr Ala Arg Ala Ala Ala Arg Gln Ala Arg Ala
 1 5 10

<210> 282
 <211> 34
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 40 <223> Péptido sintético
 <400> 282

Asp Ala Ala Thr Ala Thr Arg Gly Arg Ser Ala Ala Ser Arg Pro Thr
 1 5 10 15

Glu Arg Pro Arg Ala Pro Ala Arg Ser Ala Ser Arg Pro Arg Arg Pro
 20 25 30

Val Glu

<210> 283
 <211> 27
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 55 <223> Péptido sintético
 <400> 283

Xaa
 1

ES 2 432 225 T3

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Leu Ile Asn Leu
 1 5 10 15

Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
 20 25

5 <210> 284
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 284

Pro Leu Ser Ser Ile Phe Ser Arg Ile Gly Asp Pro
 1 5 10

15 <210> 285
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 285

25 Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
 1 5 10 15

30 <210> 286
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 286

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

40 <210> 287
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 287

Val Thr Val Leu Ala Leu Gly Ala Leu Ala Gly Val Gly Val Gly
 1 5 10 15

50 <210> 288
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Péptido sintético

ES 2 432 225 T3

<400> 288

Gly	Ala	Leu	Phe	Leu	Gly	Trp	Leu	Gly	Ala	Ala	Gly	Ser	Thr	Met	Gly
1				5					10					15	
<hr/>															
Ala	Trp	Ser	Gln	Pro											
					20										

5 <210> 289
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 289

Gly	Trp	Thr	Leu	Asn	Ser	Ala	Gly	Tyr	Leu	Leu	Gly	Leu	Ile	Asn	Leu		
1				5					10					15			
<hr/>																	
Lys	Ala	Leu	Ala	Ala	Leu	Ala	Lys	Lys	Ile	Leu							
			20						25								

15 <210> 290
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

25 <400> 290

Lys	Leu	Ala	Leu	Lys	Leu	Ala	Leu	Lys	Ala	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	Lys
1				5					10					15	
<hr/>															
Leu		Ala													

30 <210> 291
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 291

Lys	Glu	Thr	Trp	Trp	Glu	Thr	Trp	Trp	Thr	Glu	Trp	Ser	Gln	Pro	Lys
1				5					10					15	
<hr/>															
Lys	Lys	Arg	Lys	Val											
				20											

40 <210> 292
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Péptido sintético

ES 2 432 225 T3

<400> 292

Lys	Ala	Phe	Ala	Lys	Leu	Ala	Ala	Arg	Leu	Tyr	Arg	Lys	Ala	Gly	Cys
1				5					10					15	

5 <210> 293
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 293

Lys	Ala	Phe	Ala	Lys	Leu	Ala	Ala	Arg	Leu	Tyr	Arg	Ala	Ala	Gly	Cys
1				5					10					15	

15 <210> 294
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

25 <400> 294

Ala	Ala	Phe	Ala	Lys	Leu	Ala	Ala	Arg	Leu	Tyr	Arg	Lys	Ala	Gly	Cys
1				5					10					15	

30 <210> 295
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

35 <400> 295

Lys	Ala	Phe	Ala	Ala	Leu	Ala	Ala	Arg	Leu	Tyr	Arg	Lys	Ala	Gly	Cys
1				5					10					15	

40 <210> 296
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

45 <400> 296

Lys	Ala	Phe	Ala	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Leu	Tyr	Arg	Lys	Ala	Gly	Cys
1				5					10					15	

50 <210> 297
 <211> 160
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

60 <400> 297

ES 2 432 225 T3

Met Glu Ile Pro Val Pro Val Gln Pro Ser Trp Leu Arg Arg Ala Ser
 1 5 10 15

Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser Ala Pro Gly Arg Leu Phe Asp Gln Arg
 20 25 30

Phe Gly Glu Gly Leu Leu Glu Ala Glu Leu Ala Ala Leu Cys Pro Thr
 35 40 45

Thr Leu Ala Pro Tyr Tyr Leu Arg Ala Pro Ser Val Ala Leu Pro Val
 50 55 60

Ala Gln Val Pro Thr Asp Pro Gly His Phe Ser Val Leu Leu Asp Val
 65 70 75 80

Lys His Phe Ser Pro Glu Glu Ile Ala Val Lys Val Val Gly Glu His
 85 90 95

Val Glu Val His Ala Arg His Glu Glu Arg Pro Asp Glu His Gly Phe
 100 105 110

Val Ala Arg Glu Phe His Arg Arg Tyr Arg Leu Pro Pro Gly Val Asp
 115 120 125

Pro Ala Ala Val Thr Ser Ala Leu Ser Pro Glu Gly Val Leu Ser Ile
 130 135 140

Gln Ala Ala Pro Ala Ser Ala Gln Ala Pro Pro Pro Ala Ala Ala Lys
 145 150 155 160

5 <210> 298
 <211> 160
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 298

ES 2 432 225 T3

```

Met Glu Ile Pro Val Pro Val Gln Pro Ser Trp Leu Arg Arg Ala Asp
1           5           10           15

Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser Ala Pro Gly Arg Leu Phe Asp Gln Arg
20           25           30

Phe Gly Glu Gly Leu Leu Glu Ala Glu Leu Ala Ala Leu Cys Pro Thr
35           40           45

Thr Leu Ala Pro Tyr Tyr Leu Arg Ala Pro Ser Val Ala Leu Pro Val
50           55           60

Ala Gln Val Pro Thr Asp Pro Gly His Phe Ser Val Leu Leu Asp Val
65           70           75

Lys His Phe Ser Pro Glu Glu Ile Ala Val Lys Val Val Gly Glu His
85           90           95

Val Glu Val His Ala Arg His Glu Glu Arg Pro Asp Glu His Gly Phe
100          105          110

Val Ala Arg Glu Phe His Arg Arg Tyr Arg Leu Pro Pro Gly Val Asp
115          120          125

Pro Ala Ala Val Thr Ser Ala Leu Ser Pro Glu Gly Val Leu Ser Ile
130          135          140

Gln Ala Ala Pro Ala Ser Ala Gln Ala Pro Pro Pro Ala Ala Ala Lys
145          150          155          160

```

5 <210> 299
 <211> 160
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 299

```

Met Glu Ile Pro Val Pro Val Gln Pro Ser Trp Leu Arg Arg Ala Glu
1           5           10           15

Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser Ala Pro Gly Arg Leu Phe Asp Gln Arg
20           25           30

Phe Gly Glu Gly Leu Leu Glu Ala Glu Leu Ala Ala Leu Cys Pro Thr
35           40           45

Thr Leu Ala Pro Tyr Tyr Leu Arg Ala Pro Ser Val Ala Leu Pro Val
50           55           60

Ala Gln Val Pro Thr Asp Pro Gly His Phe Ser Val Leu Leu Asp Val
65           70           75

Lys His Phe Ser Pro Glu Glu Ile Ala Val Lys Val Val Gly Glu His
85           90           95

Val Glu Val His Ala Arg His Glu Glu Arg Pro Asp Glu His Gly Phe
100          105          110

Val Ala Arg Glu Phe His Arg Arg Tyr Arg Leu Pro Pro Gly Val Asp
115          120          125

Pro Ala Ala Val Thr Ser Ala Leu Ser Pro Glu Gly Val Leu Ser Ile
130          135          140

Gln Ala Ala Pro Ala Ser Ala Gln Ala Pro Pro Pro Ala Ala Ala Lys
145          150          155          160

```

ES 2 432 225 T3

<210> 300
 <211> 13
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

10 <400> 300

Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Lys
1				5					10			

15 <210> 301
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 301

Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Lys
1				5					10			

25 <210> 302
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 302

35

Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Glu	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Lys
1				5					10			

40 <210> 303
 <211> 486
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Secuencia que codifica la HSP20 de rata

<400> 303

atggagatac	gcgtgccggt	acaaccacgc	tggctgcggc	gtgcttccgc	gccattacct	60
ggcttcagta	ccccggacg	attgtttgac	cagaggtttg	gggaaggttt	acttgaggcg	120
gaattagcaa	gtctatgtcc	tgacgtata	gcaccctact	acctaagggc	accatctgtc	180
gcgctcccaa	ctgccaagt	gccacggat	ccaggctatt	tcagcgttct	gtagacgta	240
aagcatttta	gtccagaaga	aatttcagta	aaagtagtgg	gagaccatgt	cgaggtacat	300
gctagacacg	aagagagacc	tgatgaacac	ggtttcacg	ctcgagagtt	tcaccggcgt	360
tatcgcttgc	cgccgggggt	tgatcccgcg	gccgtcacat	cagcactcag	tccggaggga	420
gttttatcca	tacaagccac	accggcctct	gctcaggcct	cgcttccatc	gcctcctgcg	480
gcaaaa						486

50

ES 2 432 225 T3

5 <210> 304
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> S está fosforilada

15 <400> 304

Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Tyr	Gly	Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg
1				5					10					15	
Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu	Lys			
				20				25							

20 <210> 305
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> S está fosforilada

30 <400> 305

Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Tyr	Gly	Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg
1				5					10					15	
Pro	Arg	Lys	Ser	Leu	Trp	Ala	Leu	Gly	Arg	Pro	Leu	Ala			
			20					25							

35 <210> 306
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 306

45 <210> 307
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

50 <210> 307
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Péptido sintético

Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Tyr	Gly	Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg
1				5					10					15	

ES 2 432 225 T3

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (19)..(19)
 <223> S está fosforilada
 5
 <400> 307

 Ala Tyr Ala Arg Arg Ala Ala Ala Arg Gln Ala Arg Ala Trp Leu Arg
 1 5 10 15

 Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu Lys
 20 25

 10 <210> 308
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (17)..(17)
 <223> S está fosforilada

 <400> 308

 Ala Tyr Ala Arg Arg Ala Ala Ala Arg Gln Ala Arg Ala Pro Arg Lys
 1 5 10 15

 Ser Leu Trp Ala Leu Gly Arg Pro Leu Ala
 20 25
 25

 <210> 309
 <211> 12
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> S está fosforilada

 40 <400> 309

 Arg Arg Arg Arg Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro
 1 5 10

 <210> 310
 45 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 50 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 55 <223> S está fosforilada

ES 2 432 225 T3

<400> 310

Arg	Arg	Arg	Arg	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro
1				5					10				

5 <210> 311
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 311

15 Leu Arg Arg
 1

<210> 312
 <211> 3
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

25 <400> 312

Gly Leu Ser
 1

30 <210> 313
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 35 <223> Péptido sintético

<400> 313

Gly Leu Thr
 1

40 <210> 314
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 314

50 Gly Lys Ser
 1

<210> 315
 <211> 3
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

60

	<400> 315	
		<u>Gly Lys Thr</u> 1
5	<210> 316 <211> 3 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Péptido sintético	
	<400> 316	
15		<u>Asp Leu Ser</u> 1
	<210> 317 <211> 3 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Péptido sintético	
25	<400> 317	
		<u>Asp Leu Thr</u> 1
30	<210> 318 <211> 3 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Péptido sintético	
	<400> 318	
40		<u>Asp Lys Ser</u> 1
	<210> 319 <211> 3 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Péptido sintético	
50	<400> 319	
		<u>Asp Lys Thr</u> 1
	<210> 320 <211> 480 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Secuencia que codifica la HSP20 de humano	
60	<400> 320	

ES 2 432 225 T3

atggaattc ccgttccagt ccagcctagt tggctaagaa gagctagtgc gcctttgccg 60
ggtttgagtg cccccgggag gctatttgat caacgctttg gcgaggggtt actggagget 120
gaattagcag cactttgtcc gaccacactc gcgccctatt accttagagc gccgtctgta 180
gccttaccag tcgctcaggt accaactgac ccaggccact tctccgtttt attagacgtg 240
aaacacttta gcccagaaga gatagcagtc aaagttgtag gagagcatgt ggaagtacac 300
gcgagacatg aagagagacc agatgaacat ggtttcgtag cgagagaatt ccatcgacgg 360
tatcgtctgc ccccaggagt cgatcctgca gctgtgacga gtgcattatc gcctgagggg 420
gtgctcagta tccaagcagc ccccgctca gcccaagccc cgcctccggc tgctgccaag 480

REIVINDICACIONES

1. Polipéptido que consiste en una secuencia según la fórmula general I:

5
$$X2-[X3-A(X4)APLP-X5]_u-X6$$

en la que

X2 está ausente o comprende un dominio de transducción;

10 X3 es 0, 1, 2, 3 o 4 aminoácidos de la secuencia WLRR (SEC. ID. nº: 1);

X4 se selecciona de entre el grupo constituido por S, T, Y, D, E, fosfoserina y fosfotirosina;

15 X5 es 0, 1, 2 o 3 aminoácidos de una secuencia del género Z1-Z2-Z3,

en la que Z1 se selecciona de entre el grupo constituido por G y D;

Z2 se selecciona de entre el grupo constituido por L y K; y

20 Z3 se selecciona de entre el grupo constituido por S y T; y

X6 está ausente o comprende un dominio de transducción; y

25 en la que u es 1-5, y

en la que por lo menos uno de entre X2 y X6 comprende un dominio de transducción.

2. Polipéptido según la reivindicación 1, en el que X4 está fosforilado.

30 3. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que el dominio de transducción se selecciona de entre el grupo constituido por (R)₄₋₉ (SEC. ID. nº: 279); GRKKRRQRRRPPQ (SEC. ID. nº: 280); AYARAAARQARA (SEC. ID. nº: 281); DAATATRGRSAASRPTERPRAPARSASRPRRPVE (SEC. ID. nº: 282); GWTLNSAGYLLGLINLKALAALAKKIL (SEC. ID. nº: 283); PLSSIFSRIGDP (SEC. ID. nº: 284); AAVALLPAVLLALLAP (SEC. ID. nº: 285); AAVLLPVLLAAP (SEC. ID. nº: 286); VTVLALGALAGVGVG (SEC. ID. nº: 287); GALFLGWLGAAGSTMGAWSQP (SEC. ID. nº: 288); GWTLNSAGYLLGLINLKALAALAKKIL (SEC. ID. nº: 289); KLALKLALKALKAALKLA (SEC. ID. nº: 290); KETWWETWWTEWSQPKKKRKV (SEC. ID. nº: 291); KAFKLAARLYRKAGC (SEC. ID. nº: 292); KAFKLAARLYRAAGC (SEC. ID. nº: 293); AAFKLAARLYRKAGC (SEC. ID. nº: 294); KAFKLAARLYRKAGC (SEC. ID. nº: 295); KAFKLAARLYRKAGC (SEC. ID. nº: 296) y AGGGGYGRKKRRQRRR (SEC. ID. nº: 306).

4. Polipéptido que comprende una secuencia según la fórmula general II:

45
$$X2-[X3-A(X4)APLP-X5]_u-X6$$

en la que

X2 está ausente o comprende un dominio de transducción celular;

50 X3 es 0 a 14 aminoácidos de la secuencia de la proteína 20 del choque térmico entre los restos 1 y 14 de la SEC. ID. nº: 297;

X4 se selecciona de entre el grupo constituido por S, T, Y, D, E, fosfoserina y fosfotirosina;

55 X5 es de 0 a 140 aminoácidos de la proteína 20 del choque térmico entre los restos 21 y 160 de la SEC. ID. nº: 297;

X6 está ausente o comprende un dominio de transducción celular, y

en la que por lo menos uno de entre X2 y X6 comprende un dominio de transducción.

60 5. Polipéptido según la reivindicación 4, en el que el polipéptido comprende un polipéptido con una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo constituido por: X2-SEC. ID. nº: 297-X6; X2-SEC. ID. nº: 298-X6; X2-SEC. ID. nº: 299-X6; X2-SEC. ID. nº: 300-X6; X2-SEC. ID. nº: 301-X6 y X2-SEC. ID. nº: 302-X6.

65 6. Polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos X2-SEC. ID. nº: 300, en el que la SEC. ID. nº: 300 es WLRRASAPLPGLK, en la que el resto S en el polipéptido está fosforilado opcionalmente.

7. Polipéptido según la reivindicación 6, en el que el polipéptido consiste en una secuencia de aminoácidos X2-SEC. ID. n°: 300, en la que la SEC. ID. n°: 300 es WLRRASAPLPLGK, en la que el resto S en el polipéptido está fosforilado opcionalmente.
8. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, en el que tanto X2 como X6 comprenden un dominio de transducción.
9. Polipéptido según la reivindicación 4, en el que X4 está fosforilado.
10. Polipéptido según la reivindicación 6, en el que el resto S en el polipéptido está fosforilado.
11. Polipéptido según la reivindicación 7, en el que el resto S en el polipéptido está fosforilado.
12. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 11, en el que el dominio de transducción se selecciona de entre el grupo constituido por: (R)₄₋₉ (SEC. ID. n°: 279); GRKKRRQRRRPPQ (SEC. ID. n°: 280); AYARAAARQARA (SEC. ID. n°: 281); DAATATRGRSAASRPTERPRAPARSASRPRRPVE (SEC. ID. n°: 282); GWTLNSAGYLLGLINLKALAALAKKIL (SEC. ID. n°: 283); PLSSIFSRIGDP (SEC. ID. n°: 284); AAVALLPAVLLALLAP (SEC. ID. n°: 285); AAVLLPVLLAAP (SEC. ID. n°: 286); VTVLALGALAGVGVG (SEC. ID. n°: 287); GALFLGWLGAAGSTMGAWSQP (SEC. ID. n°: 288); GWTLNSAGYLLGLINLKALAALAKKIL (SEC. ID. n°: 289); KLALKLALKALKALKLA (SEC. ID. n°: 290); KETWWETWTEWSQPKKKRV (SEC. ID. n°: 291); KAFAKLAARLYRKAGC (SEC. ID. n°: 292); KAFAKLAARLYRAAGC (SEC. ID. n°: 293); AAFKLAARLYRKAGC (SEC. ID. n°: 294); KAFALAARLYRKAGC (SEC. ID. n°: 295); KAFAKLAAQLYRKAGC (SEC. ID. n°: 296) y AGGGGYGRKKRRQRRR (SEC. ID. n°: 306).
13. Composición farmacéutica, que comprende uno o más polipéptidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. Secuencia aislada de ácido nucleico que codifica el polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
15. Vector de expresión, que comprende el ácido nucleico según la reivindicación 14.
16. Célula anfitriona que comprende el vector de expresión según la reivindicación 15.
17. Dispositivo biomédico, en el que el dispositivo biomédico comprende uno o más polipéptidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 dispuestos sobre o en el dispositivo biomédico.
18. Dispositivo biomédico según la reivindicación 17, en el que el dispositivo biomédico se selecciona de entre el grupo constituido por endoprótesis vasculares, injertos, derivaciones y fistulas.
19. Utilización de uno o más de los polipéptidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento destinado a la inhibición a la proliferación y/o migración de células de músculo liso, en la que el medicamento debe ser administrado para entrar en contacto con las células de músculo liso y en una cantidad eficaz para inhibir la proliferación y/o migración de células de músculo liso, en la que el trastorno que debe tratarse o evitarse se selecciona de entre el grupo constituido por hiperplasia de la íntima, estenosis, restenosis, vasculopatía del trasplante, tumores de células de músculo liso y aterosclerosis.
20. Utilización según la reivindicación 19, en la que el medicamento debe ser administrado a un paciente que se ha sometido, se somete o se someterá a una intervención seleccionada de entre el grupo constituido por angioplastia, colocación de una endoprótesis vascular, endoarteriectomía, aterectomía, cirugía de bypass, injerto vascular, trasplante de órganos, colocación de implante protésico, reconstrucciones microvasculares, construcción quirúrgica plástica del colgajo y colocación del catéter.
21. Utilización según la reivindicación 19, en la que el tumor de células de músculo liso es un leiomioma.
22. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en la que la puesta en contacto comprende poner en contacto con un vaso sanguíneo.
23. Utilización de uno o más polipéptidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o inhibición de un trastorno seleccionado de entre el grupo constituido por hiperplasia de la íntima, estenosis, restenosis y/o aterosclerosis, en la que el medicamento debe ser administrado a un paciente en una cantidad eficaz para el tratamiento o inhibición.
24. Utilización según la reivindicación 23, en la que el paciente que se ha sometido, se somete o se someterá a una intervención seleccionada de entre el grupo constituido por angioplastia, colocación de una endoprótesis vascular, endoarteriectomía, aterectomía, cirugía de bypass, injerto vascular, trasplante de órganos y colocación del catéter.

25. Utilización según la reivindicación 24, en la que el medicamento debe ser administrado para entrar en contacto con un vaso sanguíneo.
- 5 26. Utilización de uno o más polipéptidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o inhibición del espasmo del músculo liso, estando el medicamento destinado a ser administrado a un paciente en una cantidad eficaz para el tratamiento o inhibición.
- 10 27. Utilización según la reivindicación 26, en la que el trastorno que debe tratarse o evitarse es el vasoespasmo.
- 15 28. Utilización según la reivindicación 27, en la que el vasoespasmo está asociado a un trastorno o enfermedad seleccionado de entre el grupo constituido por angina de pecho, vasoespasmo coronario, angina de Prinzmetal, isquemia coronaria, accidente cerebrovascular, bradicardia, hipertensión, hipertensión pulmonar (pulmón), asma (broncoespasmo), toxemia del embarazo, parto prematuro, preeclampsia/eclampsia, enfermedad de Raynaud, fenómeno de Raynaud, uremia hemolítica, isquemia mesentérica no oclusiva, fisura anal, acalasia, impotencia, jaqueca, lesión muscular isquémica asociada al espasmo de músculo liso y vasculopatía.
- 20 29. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, en la que el medicamento está destinado a entrar en contacto con un vaso sanguíneo.
- 25 30. Utilización de uno o más polipéptidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento destinado a la inhibición del espasmo del músculo liso, en la que el medicamento está destinado a ser administrado a un paciente en una cantidad eficaz para inhibir la vasoconstricción.
- 30 31. Utilización según la reivindicación 30, en la que el trastorno que debe tratarse es el vasoespasmo.
- 35 32. Utilización según la reivindicación 30, en la que el trastorno que debe tratarse es una hiperplasia de la íntima.
33. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 32, en la que el polipéptido comprende un polipéptido con la secuencia de aminoácidos X2-SEC. ID. nº: 300, en la que la SEC. ID. nº: 300 es WLRRASAPLPGLK, en la que el resto S en el polipéptido está opcionalmente fosforilado.
- 35 34. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 32, en la que el polipéptido consiste en un polipéptido con la secuencia de aminoácidos X2-SEC. ID. nº: 300, en la que la SEC. ID. nº: 300 es WLRRASAPLPGLK, en la que el resto S en el polipéptido está opcionalmente fosforilado.
- 40 35. Utilización según la reivindicación 33, en la que el resto S en el polipéptido está fosforilado.
36. Utilización según la reivindicación 34, en la que el resto S en el polipéptido está fosforilado.

FIGURA 1

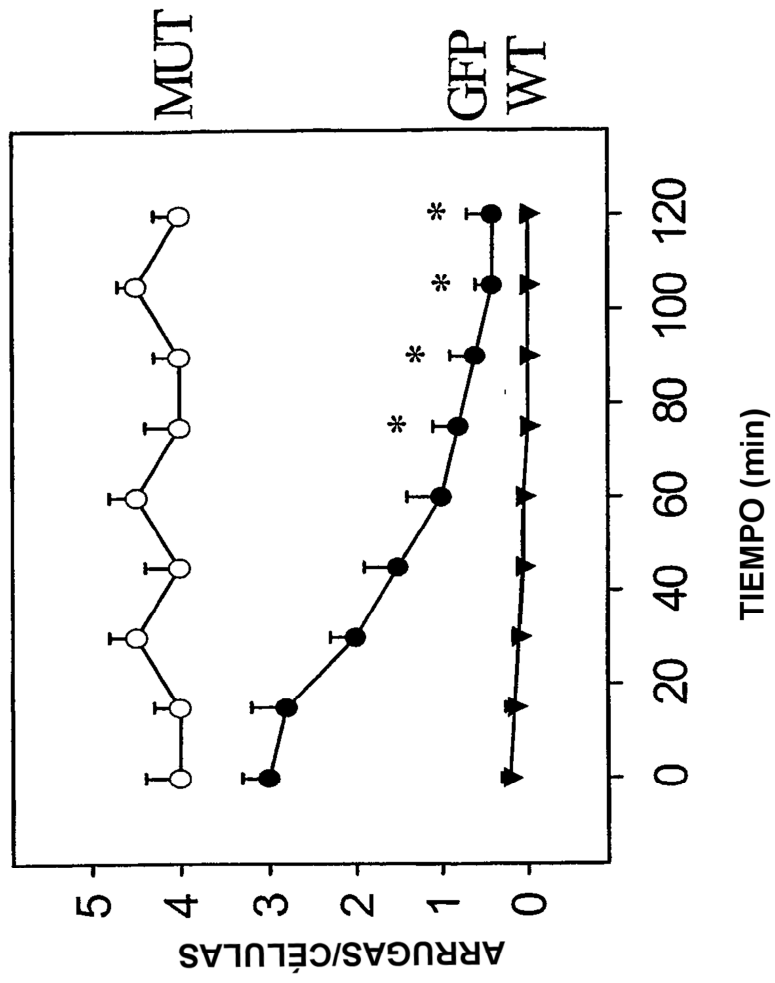


FIGURA 2:

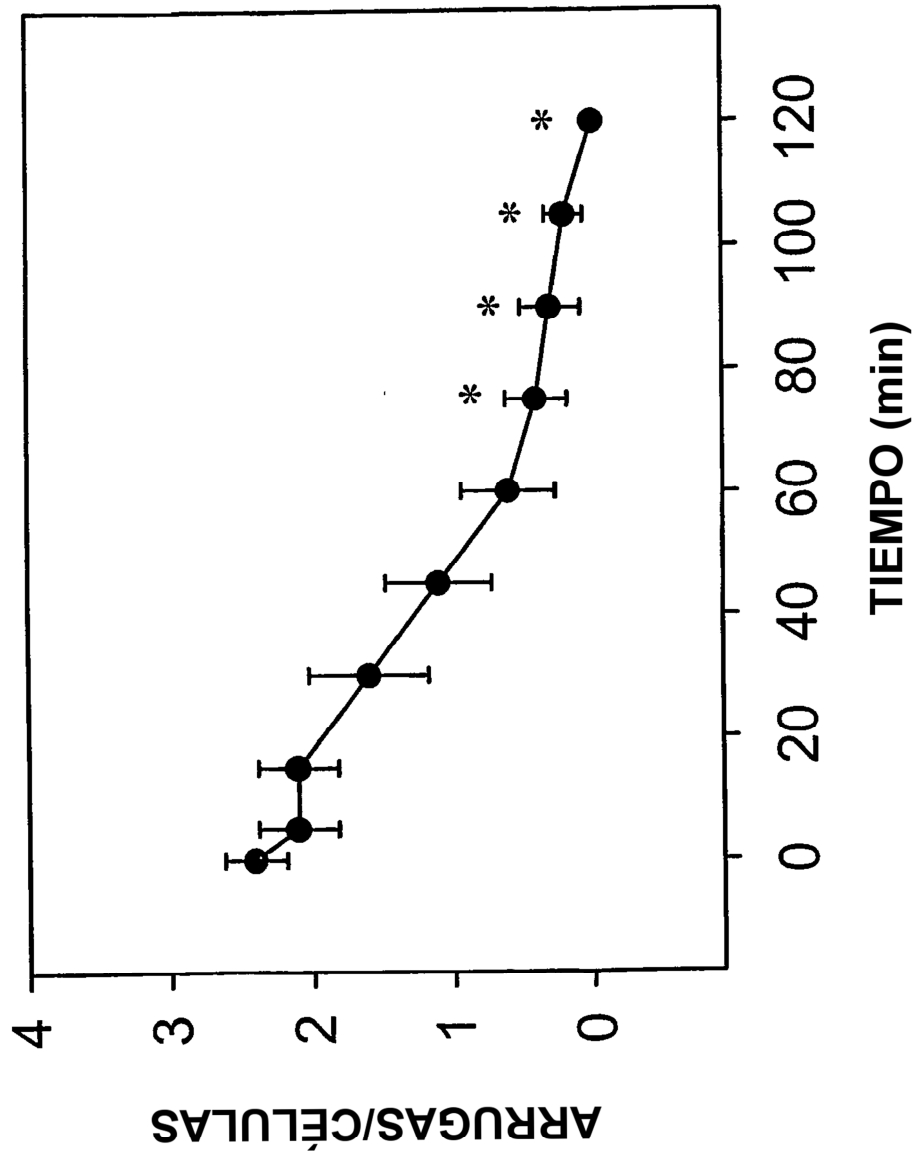


FIGURA 3:

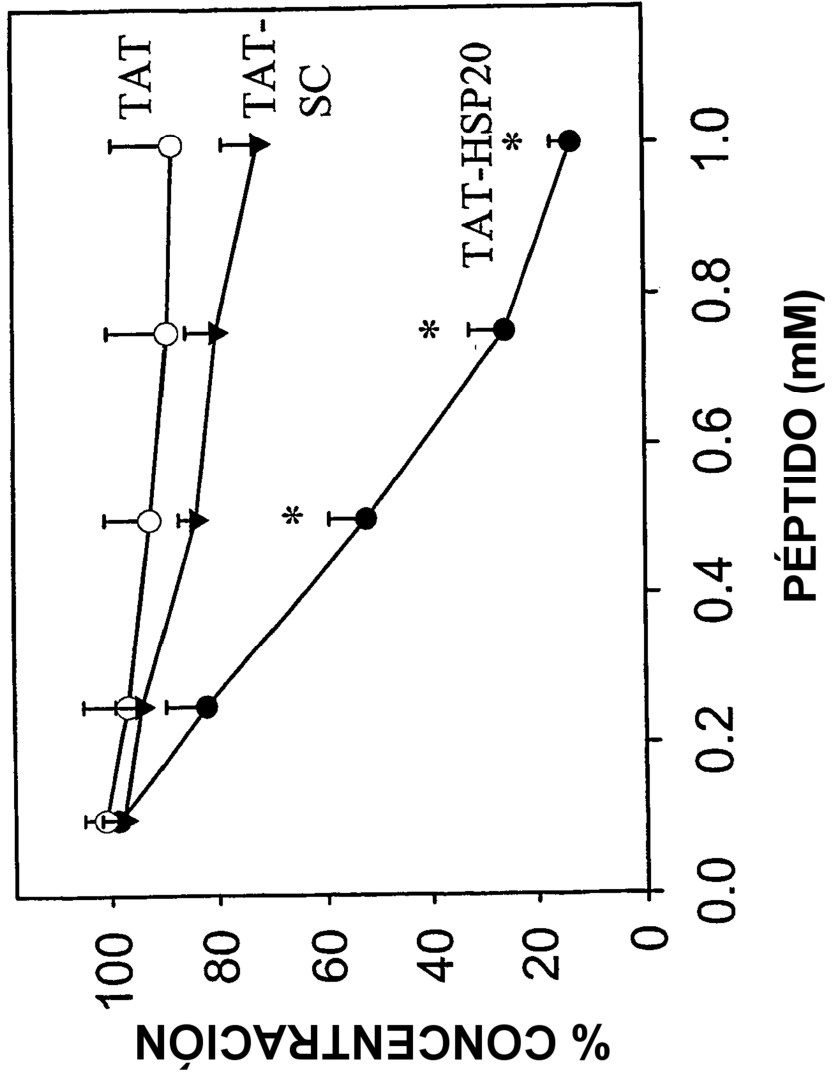


FIGURA 4:

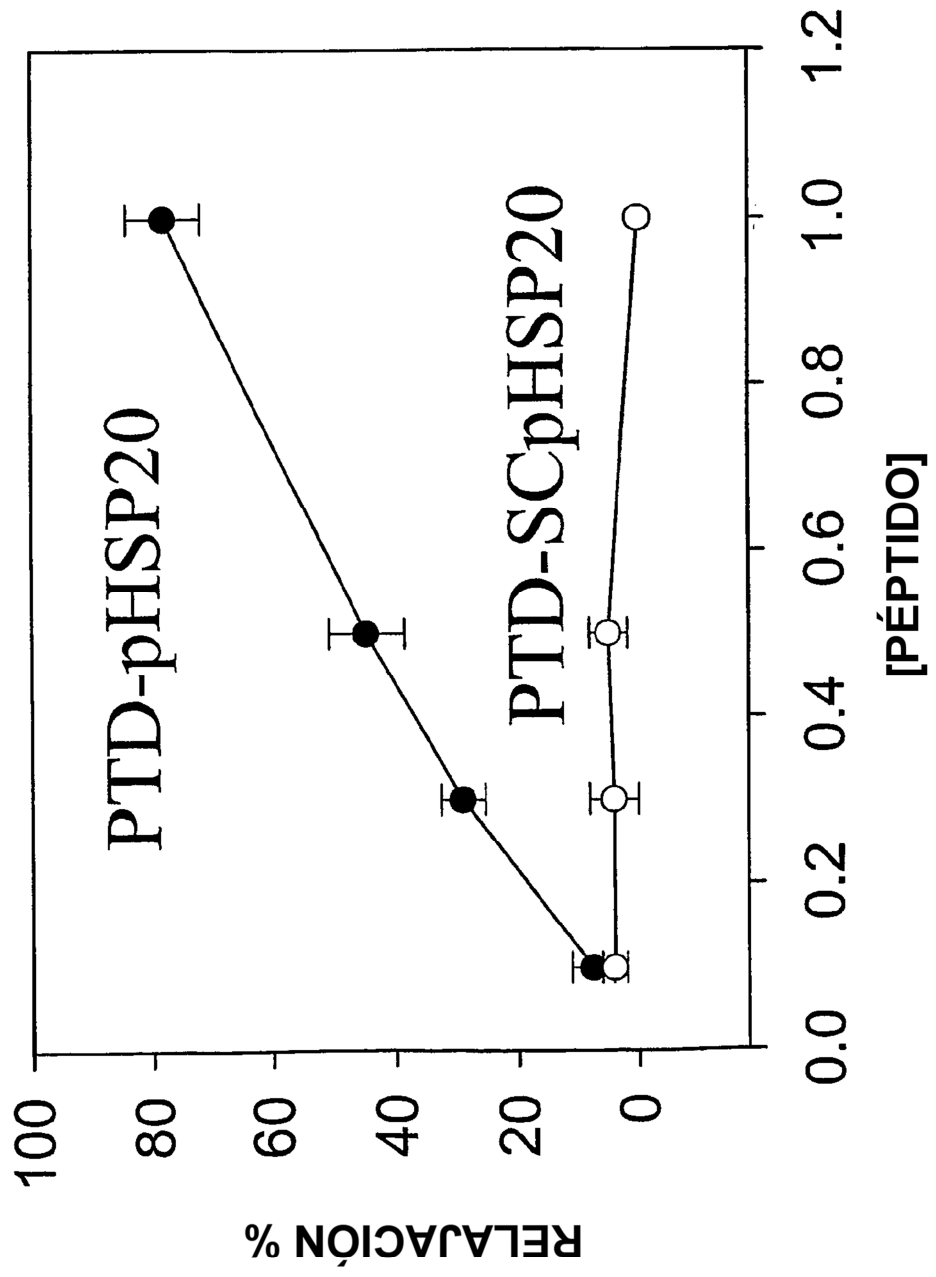


FIGURA 5:

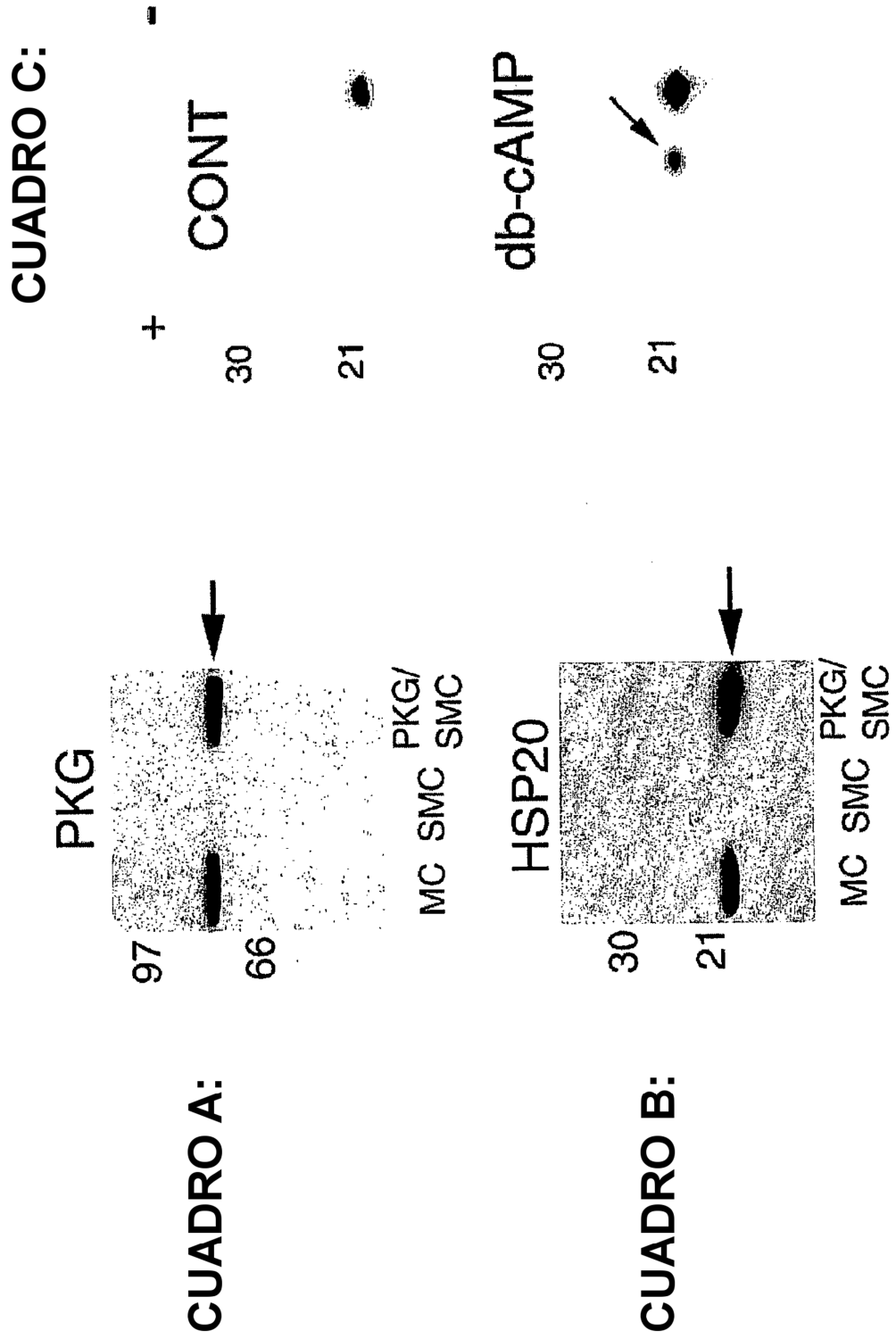


FIGURA 6:

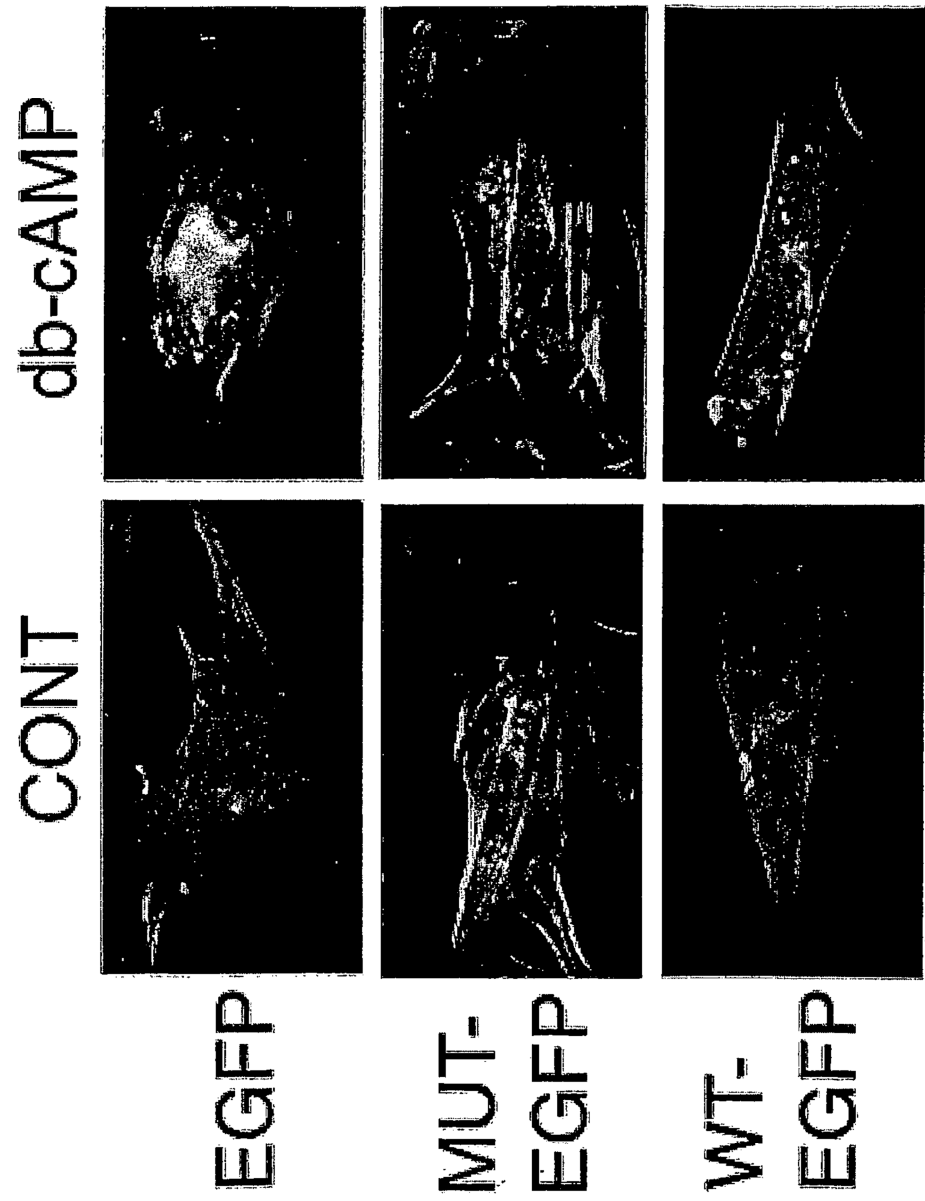


FIGURA 7:

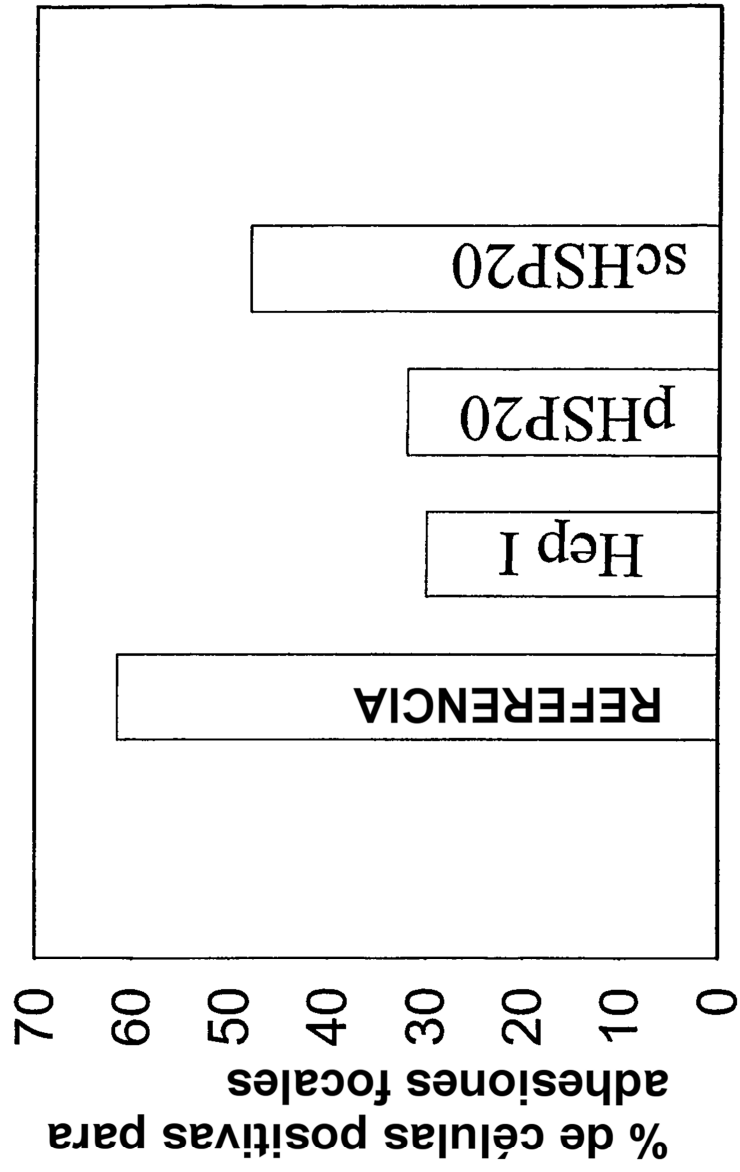


FIGURA 8:

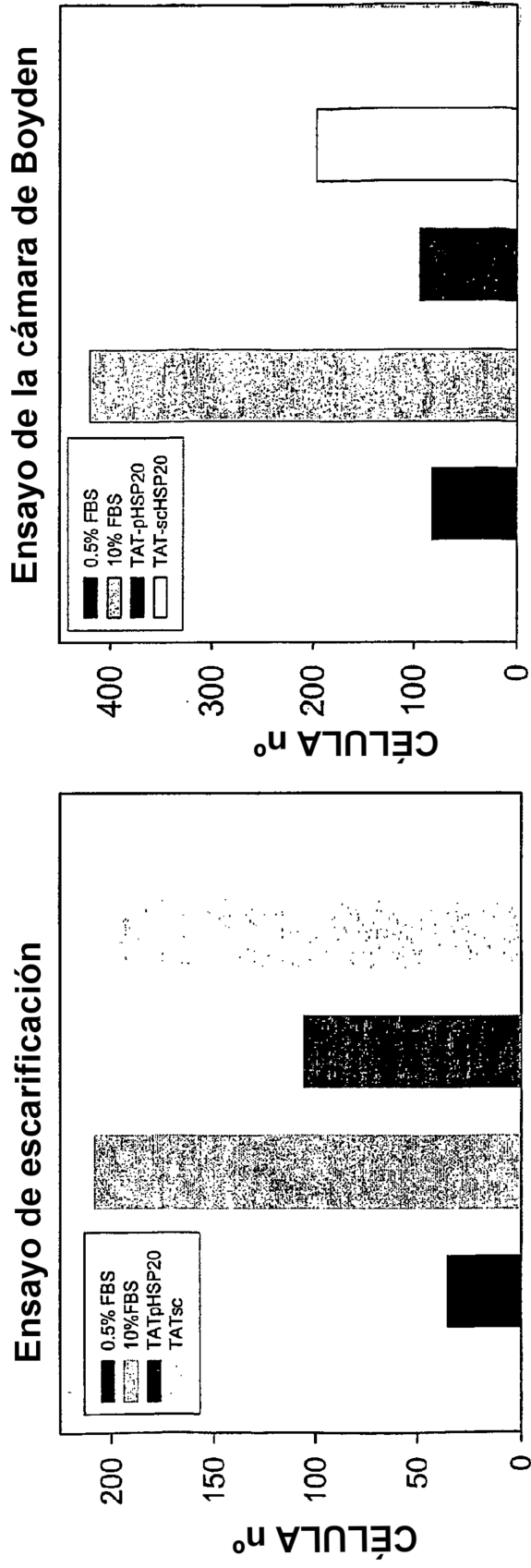


FIGURA 9

