

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 141**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/16** (2006.01)

**A01N 37/46** (2006.01)

**A01N 65/20** (2009.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

**A61P 31/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2010 E 10732889 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2442823**

54 Título: **Péptidos de Medicago específicos de nódulos que tienen actividad antimicrobiana y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

**15.06.2009 EP 09305547**

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

**04.02.2015**

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE CNRS (100.0%)  
3 rue Michel Ange  
75794 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**KONDOROSI-KUZSEL, EVA;  
MERGAERT, PETER;  
VAN DE VELDE, WILLEM;  
MAROTI, GERGELY;  
FARKAS, ATTILA y  
KERESZT, ATTILA**

74 Agente/Representante:

**RUO, Alessandro**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 528 141 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Péptidos de *Medicago* específicos de nódulos que tienen actividad antimicrobiana y composiciones farmacéuticas que los contienen

5

**[0001]** La invención se refiere a péptidos de *Medicago* específicos de nódulos que tienen actividad antimicrobiana y composiciones farmacéuticas que los contienen.

10

**[0002]** La fijación de nitrógeno simbiótica tiene lugar en órganos de raíces vegetales particulares denominados nódulos. La formación de nódulos en plantas de la familia de las leguminosas es un resultado de interacciones consecutivas con bacterias de la familia Rhizobiaceae (rizobios). La interacción se considera mutuamente beneficiosa.

15

**[0003]** Las bacterias dentro de las células de los nódulos consiguen la capacidad de fijar gas nitrógeno por medio de su complejo de enzima nitrogenasa y aportan a la planta hospedadora el nitrógeno reducido para el crecimiento vegetal. La planta proporciona fotosintatos a las bacterias y un nicho microaeróbico para la nitrogenasa sensible a oxígeno. Se induce el desarrollo de nódulos por señales de lipoquitooligosacáridos de rizobios, denominados factores Nod.

20

**[0004]** Se forman nódulos en un hospedador particular solamente en respuesta a rizobios compatibles que producen factores Nod con la estructura química adecuada (Dénaré, J., Debelle, F. y Promé, J.-C. (1996) Annu. Rev. Biochem. 65, 503-535). Esta es una de las principales causas de la especificidad de hospedador generalmente pronunciada en simbiosis de *Rhizobium*-legumbre. Los factores Nod inducen divisiones celulares en la corteza de la raíz y divisiones sucesivas conducen a la formación del primordio nodular. Simultáneamente, los rizobios entran en la planta hospedadora a través de los pelos de la raíz mediante la formación de estructuras tubulares denominadas hilos de infección que atraviesan la epidermis y la corteza de la raíz y después el primordio nodular.

25

30

**[0005]** Los rizobios se liberan de hilos de infección en el citoplasma de células postmitóticas no en división por endocitosis. El término "bacteroide" se refiere a estas bacterias encapsuladas en membranas intracelulares. En legumbres de la subfamilia Papilionoideae, los nódulos pueden ser del tipo bien determinado o bien indeterminado (Franssen, H. J., Vijn, I., Yang, W. C. y Bisseling, T. (1992) Plant Mol. Biol. 19, 89-107). En el caso de nódulos determinados, la actividad de división celular inicial requerida para la formación del primordio nodular cesa rápidamente y por lo tanto los nódulos determinados no contienen meristemo. La diferenciación de células infectadas se produce de forma sincrónica y el nódulo maduro contiene células simbióticas con una población homogénea de bacteroides fijadores de nitrógeno (Franssen, H. J., Vijn, I., Yang, W. C. y Bisseling, T. (1992) Plant Mol. Biol. 19, 89-107). Legumbres tales como la judía (*Phaseolus vulgaris*) o *Lotus japonicus* forman este tipo de nódulos.

35

40

**[0006]** Por el contrario, la actividad de división celular en los nódulos indeterminados se mantiene y forma un meristemo apical (zona nodular I). Debido a que el tamaño del meristemo es constante, la actividad de división celular y producción de nuevos conjuntos de células meristemáticas se equilibran con la salida del mismo número de células del ciclo de células mitóticas. Estas células postmitóticas son incapaces de dividirse y entran en el programa de diferenciación nodular. El hilo de infección penetra en las células submeristemáticas y libera los rizobios. En las células infectadas, ambos compañeros se diferencian progresivamente a lo largo de las 12-15 capas celulares de la zona de infección (o zona II), terminando en la formación de células fijadoras de nitrógeno que constituirán la zona nodular de crecimiento constante III (2). Las legumbres del clado galegoide (tales como *Medicago* spp., *Vicia sativa*, y *Pisum sativum*) son ejemplos de plantas que forman nódulos indeterminados.

45

50

**[0007]** En nódulos de *Medicago truncatula* se expresan varios cientos de genes codificantes de péptidos (Kevei *et al.*, 2002, Mol.Plant-Microbe Interact., 15, 922-931; Mergaert *et al.*, 2003, Plant Physiol. 132, 161-173; Alunni *et al.*, 2007, Mol. Plant-Microbe Interact. 20,1138-1148). La producción de estos péptidos en las células vegetales infectadas y su dirección a los bacteroides (Van de Velde *et al.*, 2010) se correlaciona con la diferenciación terminal irreversible de bacteroides que implica amplificación de genoma, elongación y ramificación celular, pérdida de capacidad de división celular y aumento de la permeabilidad de membrana (Mergaert *et al.*, 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 103(13): 5230-5).

55

**[0008]** Las fuentes de la mayoría de los antibióticos son productos naturales, sin embargo el potencial antimicrobiano de péptidos vegetales está en gran medida inexplorado.

60

**[0009]** En la actualidad, nos enfrentamos al peligro de la aparición de bacterias resistentes a antibióticos como consecuencia del abuso de los antibióticos tradicionales que sitúa presión selectiva en las cepas bacterianas. Los péptidos antimicrobianos apenas se usan como antibióticos. Además, antibióticos tales como las polimixinas (péptido cíclico con cola hidrófoba) tienen efectos adversos tales como nefrotóxicos y neurotóxicos (Falagas ME, Kasiakou SK; Febrero de 2006; 'Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies'. Crit Care 10 (1): R27) y, aunque son eficaces, se usan por lo tanto solamente si antibióticos menos tóxicos son ineficaces o están contraindicados. Sus casos de uso típicos son infecciones con cepas de *Pseudomonas*

65

*aeruginosa* o especies de Enterobacteriaceae que son altamente resistentes a otros tipos de antibióticos tales como cefalosporinas. Además, las polimixinas no se absorben en el tracto gastrointestinal y por lo tanto deben administrarse por vía intravenosa y son activas solamente contra bacterias Gram negativas.

5 **[0010]** Por lo tanto existe la necesidad creciente de descubrimiento de nuevos antibióticos seguros con eficacia mejorada contra múltiples cepas de bacterias, en particular las resistentes a antibióticos, que se pueden administrar por vía oral, inspiración nasal o tratamientos tópicos (superficie local) por ejemplo en el caso de infecciones cutáneas.

10 **[0011]** Uno de los objetivos de la invención es proporcionar péptidos que tengan actividad antibiótica de amplio espectro.

**[0012]** Otro objetivo de la invención es proporcionar péptidos que tengan actividades fungicidas y antivirales adicionales.

15 **[0013]** Otro objetivo más de la invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprendan dichos péptidos que no presenten efectos secundarios adversos.

20 **[0014]** La presente invención se refiere al uso de al menos un péptido originado de nódulos de *Medicago truncatula*, que comprende las SEC ID N°: 1 - 463 o al menos un péptido que tiene una secuencia derivada de dichas SEC ID N°: 1 - 463 por delección de 9 a 44 aminoácidos contiguos, de la parte N-terminal del péptido, en particular péptidos que tienen las SEC ID N°: 464 a 925, para la preparación de un fármaco que se pretende usar para el tratamiento de enfermedades humanas o animales inducidas por microorganismos elegidos entre bacterias Gram negativas o Gram positivas en el que dichos péptidos tienen una actividad antibiótica de amplio espectro y rápida, en particular destrucción de las bacterias en un periodo de 1 a 3 horas.

30 **[0015]** Por la expresión "péptido originado de nódulos de *Medicago*", se entienden péptidos que se han aislado de los nódulos de legumbres del clado galegoide tales como *Medicago truncatula* pero también abarca péptidos sintéticos que tienen la secuencia de dichos péptidos aislados.

**[0016]** Los péptidos aislados de nódulos de *Medicago* están libres del ambiente nodular, es decir de compuestos, distintos de dichos péptidos, que están presentes en el nódulo.

35 **[0017]** Los péptidos aislados de nódulos de *Medicago* o péptidos sintetizados tienen una pureza que es igual o mayor de aproximadamente el 90 %, en particular mayor de aproximadamente el 95 %.

40 **[0018]** La secuencia de dichos péptidos aislados abarca la secuencia de aminoácidos proporcionada en el listado de secuencias así como el péptido modificado después de la traducción, tal como por ejemplo un péptido glucosilado.

**[0019]** Los péptidos sintéticos pueden prepararse por medios químicos (síntesis de péptidos) o biológicos bien conocidos para un experto en la materia (producción recombinante).

45 **[0020]** Los péptidos de nódulos de *Medicago truncatula* son péptidos ricos en cisteína (4 o 6 cisteínas) y se sintetizan en la célula con un péptido señal que es una cadena peptídica corta (de 9 a 60 aminoácidos de longitud), que dirige el transporte de dichos péptidos.

50 **[0021]** Los aminoácidos que comprenden el péptido señal se escinden de la proteína (correspondiente a la delección citada anteriormente) en el retículo endoplásmico conduciendo de este modo al péptido maduro.

**[0022]** Por la expresión "aminoácidos contiguos" se entienden aminoácidos en contacto o conectados totalmente en una secuencia ininterrumpida.

55 **[0023]** Las SEC ID N°: 1 a 463 corresponden por lo tanto a los péptidos maduros que contienen el péptido señal y las SEC ID N°: 464-925 corresponden a los péptidos maduros después de escisión de dicho péptido señal que es de 9-44 aminoácidos contiguos de longitud.

60 **[0024]** La Tabla I proporciona la correlación entre SEC ID N°: 1-463 y SEC ID N°: 464-925 (por conveniencia del lector, se indican la numeración del presente documento y del documento de prioridad EP 09 305 547.3) y su número de NCR (Nódulo Rico en Cisteína) correspondiente que es una numeración dada por los inventores:

TABLA I

<b>PÉPTIDO MADURO Y PÉPTIDO SEÑAL SEC ID Nº: (Presente Documento)</b>	<b>PÉPTIDO MADURO Y PÉPTIDO SEÑAL SEC ID Nº: (Documento de prioridad EP 09 305 547.3)</b>	<b>NÚMERO DE NCR</b>	<b>PÉPTIDO MADURO SEC ID Nº: (Documento de prioridad EP 09 305 547.3)</b>	<b>PÉPTIDO MADURO SEC ID Nº: (Presente documento)</b>
SEC ID Nº: 1	SEC ID Nº: 1	NCR001	SEC ID Nº: 523	SEC ID Nº: 464
SEC ID Nº: 2	SEC ID Nº: 2	NCR002	-	SEC ID Nº: 465
SEC ID Nº: 3	SEC ID Nº: 3	NCR003	-	SEC ID Nº: 466
SEC ID Nº: 4	SEC ID Nº: 4	NCR004	SEC ID Nº: 516	SEC ID Nº: 467
SEC ID Nº: 5	SEC ID Nº: 5	NCR005		SEC ID Nº: 468
SEC ID Nº: 6	SEC ID Nº: 6	NCR006	SEC ID Nº: 355	SEC ID Nº: 469
SEC ID Nº: 7	SEC ID Nº: 7	NCR007	SEC ID Nº: 539	SEC ID Nº: 470
SEC ID Nº: 8	SEC ID Nº: 8	NCR008	SEC ID Nº: 524	SEC ID Nº: 471
SEC ID Nº: 9	SEC ID Nº: 9	NCR009	SEC ID Nº: 395	SEC ID Nº: 472
SEC ID Nº: 10	SEC ID Nº: 10	NCR010	SEC ID Nº: 495	SEC ID Nº: 473
SEC ID Nº: 11	SEC ID Nº: 11	NCR011	SEC ID Nº: 356	SEC ID Nº: 474
SEC ID Nº: 12	SEC ID Nº: 12	NCR012	SEC ID Nº: 414	SEC ID Nº: 475
SEC ID Nº: 13	SEC ID Nº: 13	NCR013	SEC ID Nº: 455	SEC ID Nº: 476
SEC ID Nº: 14	SEC ID Nº: 14	NCR014	SEC ID Nº: 525	SEC ID Nº: 477
SEC ID Nº: 15	SEC ID Nº: 15	NCR015	-	SEC ID Nº: 478
SEC ID Nº: 16	-	NCR016	-	SEC ID Nº: 479
SEC ID Nº: 17	-	NCR017	-	SEC ID Nº: 480
SEC ID Nº: 18	SEC ID Nº: 16	NCR018	SEC ID Nº: 415	SEC ID Nº: 481
SEC ID Nº: 19	SEC ID Nº: 17	NCR019	SEC ID Nº: 561	SEC ID Nº: 487
SEC ID Nº: 20	SEC ID Nº: 18	NCR020	SEC ID Nº: 424	SEC ID Nº: 483
SEC ID Nº: 21	SEC ID Nº: 19	NCR021	SEC ID Nº: 329	SEC ID Nº: 484
SEC ID Nº: 22	SEC ID Nº: 20	NCR022	SEC ID Nº: 471	SEC ID Nº: 485
SEC ID Nº: 23	SEC ID Nº: 21	NCR023	SEC ID Nº: 499	SEC ID Nº: 486
SEC ID Nº: 24	SEC ID Nº: 22	NCR024	SEC ID Nº: 472	SEC ID Nº: 487
SEC ID Nº: 25	SEC ID Nº: 23	NCR025	SEC ID Nº: 509	SEC ID Nº: 488
SEC ID Nº: 26	SEC ID Nº: 24	NCR026	SEC ID Nº: 436	SEC ID Nº: 489
SEC ID Nº: 27	SEC ID Nº: 25	NCR027	-	SEC ID Nº: 490
SEC ID Nº: 28	SEC ID Nº: 26	NCR028	SEC ID Nº: 548	SEC ID Nº: 491
SEC ID Nº: 29	SEC ID Nº: 27	NCR029	SEC ID Nº: 357	SEC ID Nº: 492
SEC ID Nº: 30	SEC ID Nº: 28	NCR030	SEC ID Nº: 396	SEC ID Nº: 493
SEC ID Nº: 31	SEC ID Nº: 29	NCR031	SEC ID Nº: 337	SEC ID Nº: 494
SEC ID Nº: 32	SEC ID Nº: 30	NCR032	-	SEC ID Nº: 495
SEC ID Nº: 33	SEC ID Nº: 31	NCR033	-	SEC ID Nº: 496
SEC ID Nº: 34	SEC ID Nº: 32	NCR034	SEC ID Nº: 485	SEC ID Nº: 497
SEC ID Nº: 35	SEC ID Nº: 33	NCR035	SEC ID Nº: 385	SEC ID Nº: 498
SEC ID Nº: 36	SEC ID Nº: 34	NCR036	SEC ID Nº: 397	SEC ID Nº: 499
SEC ID Nº: 37	SEC ID Nº: 35	NCR037	SEC ID Nº: 358	SEC ID Nº: 500
SEC ID Nº: 38	SEC ID Nº: 36	NCR038	-	SEC ID Nº: 501
SEC ID Nº: 39	SEC ID Nº: 37	NCR039	-	SEC ID Nº: 502
SEC ID Nº: 40	SEC ID Nº: 38	NCR040	-	SEC ID Nº: 503
SEC ID Nº: 41	SEC ID Nº: 39	NCR041	-	SEC ID Nº: 504
SEC ID Nº: 42	-	NCR042	-	SEC ID Nº: 505
SEC ID Nº: 43	SEC ID Nº: 40	NCR043	SEC ID Nº: 398	SEC ID Nº: 506
SEC ID Nº: 44	SEC ID Nº: 41	NCR044	SEC ID Nº: 399	SEC ID Nº: 507
SEC ID Nº: 45	SEC ID Nº: 42	NCR045	SEC ID Nº: 386	SEC ID Nº: 508
SEC ID Nº: 46	SEC ID Nº: 43	NCR046	-	SEC ID Nº: 509
SEC ID Nº: 47	SEC ID Nº: 44	NCR047	SEC ID Nº: 400	SEC ID Nº: 510
SEC ID Nº: 48	SEC ID Nº: 45	NCR048	-	SEC ID Nº: 511
SEC ID Nº: 49	SEC ID Nº: 46	NCR049	-	SEC ID Nº: 512

<b>PÉPTIDO MADURO Y PÉPTIDO SEÑAL SEC ID Nº: (Presente Documento)</b>	<b>PÉPTIDO MADURO Y PÉPTIDO SEÑAL SEC ID Nº: (Documento de prioridad EP 09 305 547.3)</b>	<b>NÚMERO DE NCR</b>	<b>PÉPTIDO MADURO SEC ID Nº: (Documento de prioridad EP 09 305 547.3)</b>	<b>PÉPTIDO MADURO SEC ID Nº: (Presente documento)</b>
SEC ID Nº: 50	SEC ID Nº: 47	NCR050	-	SEC ID Nº: 513
SEC ID Nº: 51	SEC ID Nº: 48	NCR051	SEC ID Nº: 473	SEC ID Nº: 514
SEC ID Nº: 52	SEC ID Nº: 49	NCR052	SEC ID Nº: 345	SEC ID Nº: 515
SEC ID Nº: 53	SEC ID Nº: 50	NCR053	SEC ID Nº: 437	SEC ID Nº: 516
SEC ID Nº: 54	SEC ID Nº: 51	NCR054	SEC ID Nº: 425	SEC ID Nº: 517
SEC ID Nº: 55	SEC ID Nº: 52	NCR055	SEC ID Nº: 438	SEC ID Nº: 518
SEC ID Nº: 56	SEC ID Nº: 53	NCR056	-	SEC ID Nº: 519
SEC ID Nº: 57	SEC ID Nº: 54	NCR057	SEC ID Nº: 486	SEC ID Nº: 520
SEC ID Nº: 58	SEC ID Nº: 55	NCR058	SEC ID Nº: 359	SEC ID Nº: 521
SEC ID Nº: 59	SEC ID Nº: 56	NCR059	SEC ID Nº: 387	SEC ID Nº: 522
SEC ID Nº: 60	SEC ID Nº: 57	NCR060	SEC ID Nº: 360	SEC ID Nº: 523
SEC ID Nº: 61	SEC ID Nº: 58	NCR061	-	SEC ID Nº: 524
SEC ID Nº: 62	SEC ID Nº: 59	NCR062	SEC ID Nº: 338	SEC ID Nº: 525
SEC ID Nº: 63	SEC ID Nº: 60	NCR063	SEC ID Nº: 324	SEC ID Nº: 526
SEC ID Nº: 64	-	NCR064	-	SEC ID Nº: 527
SEC ID Nº: 65	SEC ID Nº: 61	NCR065	SEC ID Nº: 339	SEC ID Nº: 528
SEC ID Nº: 66	SEC ID Nº: 62	NCR066	-	SEC ID Nº: 529
SEC ID Nº: 67	SEC ID Nº: 63	NCR067	SEC ID Nº: 426	SEC ID Nº: 530
SEC ID Nº: 68	SEC ID Nº: 64	NCR068	SEC ID Nº: 427	SEC ID Nº: 531
SEC ID Nº: 69	SEC ID Nº: 65	NCR069	SEC ID Nº: 456	SEC ID Nº: 532
SEC ID Nº: 70	SEC ID Nº: 66	NCR070	-	SEC ID Nº: 533
SEC ID Nº: 71	SEC ID Nº: 67	NCR071	-	SEC ID Nº: 534
SEC ID Nº: 72	SEC ID Nº: 68	NCR072	SEC ID Nº: 346	SEC ID Nº: 535
SEC ID Nº: 73	SEC ID Nº: 69	NCR073	SEC ID Nº: 439	SEC ID Nº: 536
SEC ID Nº: 74	SEC ID Nº: 70	NCR074	SEC ID Nº: 347	SEC ID Nº: 537
SEC ID Nº: 75	SEC ID Nº: 71	NCR075	-	SEC ID Nº: 538
SEC ID Nº: 76	SEC ID Nº: 72	NCR076	SEC ID Nº: 487	SEC ID Nº: 539
SEC ID Nº: 77	SEC ID Nº: 73	NCR077	SEC ID Nº: 540	SEC ID Nº: 540
SEC ID Nº: 78	SEC ID Nº: 74	NCR078	SEC ID Nº: 416	SEC ID Nº: 541
SEC ID Nº: 79	SEC ID Nº: 75	NCR079	SEC ID Nº: 348	SEC ID Nº: 542
SEC ID Nº: 80	SEC ID Nº: 76	NCR080	SEC ID Nº: 361	SEC ID Nº: 543
SEC ID Nº: 81	SEC ID Nº: 77	NCR081	SEC ID Nº: 362	SEC ID Nº: 544
SEC ID Nº: 82	SEC ID Nº: 78	NCR082	SEC ID Nº: 349	SEC ID Nº: 545
SEC ID Nº: 83	SEC ID Nº: 79	NCR083	SEC ID Nº: 363	SEC ID Nº: 546
SEC ID Nº: 84	SEC ID Nº: 80	NCR084	SEC ID Nº: 488	SEC ID Nº: 547
SEC ID Nº: 85	SEC ID Nº: 81	NCR085	SEC ID Nº: 417	SEC ID Nº: 548
SEC ID Nº: 86	SEC ID Nº: 82	NCR086	SEC ID Nº: 364	SEC ID Nº: 549
SEC ID Nº: 87	SEC ID Nº: 83	NCR087	-	SEC ID Nº: 550
SEC ID Nº: 88	SEC ID Nº: 84	NCR088	SEC ID Nº: 440	SEC ID Nº: 551
SEC ID Nº: 89	SEC ID Nº: 85	NCR089	SEC ID Nº: 536	SEC ID Nº: 552
SEC ID Nº: 90	SEC ID Nº: 86	NCR090	SEC ID Nº: 418	SEC ID Nº: 553
SEC ID Nº: 91	SEC ID Nº: 87	NCR091	-	SEC ID Nº: 554
SEC ID Nº: 92	-	NCR092	-	SEC ID Nº: 555
SEC ID Nº: 93	SEC ID Nº: 88	NCR093	SEC ID Nº: 500	SEC ID Nº: 556
SEC ID Nº: 94	SEC ID Nº: 89	NCR094	SEC ID Nº: 441	SEC ID Nº: 557
SEC ID Nº: 95	SEC ID Nº: 90	NCR095	SEC ID Nº: 350	SEC ID Nº: 558
SEC ID Nº: 96	SEC ID Nº: 91	NCR096	SEC ID Nº: 442	SEC ID Nº: 559
SEC ID Nº: 97	SEC ID Nº: 92	NCR097	SEC ID Nº: 322	SEC ID Nº: 560
SEC ID Nº: 98	SEC ID Nº: 93	NCR098	SEC ID Nº: 517	SEC ID Nº: 561
SEC ID Nº: 99	SEC ID Nº: 94	NCR099	SEC ID Nº: 474	SEC ID Nº: 562
SEC ID Nº: 100	SEC ID Nº: 95	NCR100	SEC ID Nº: 532	SEC ID Nº: 563
SEC ID Nº: 101	SEC ID Nº: 96	NCR101	SEC ID Nº: 419	SEC ID Nº: 564
SEC ID Nº: 102	SEC ID Nº: 97	NCR102	SEC ID Nº: 489	SEC ID Nº: 565
SEC ID Nº: 103	SEC ID Nº: 98	NCR103	SEC ID Nº: 475	SEC ID Nº: 566

<b>PÉPTIDO MADURO Y PÉPTIDO SEÑAL SEC ID Nº: (Presente Documento)</b>	<b>PÉPTIDO MADURO Y PÉPTIDO SEÑAL SEC ID Nº: (Documento de prioridad EP 09 305 547.3)</b>	<b>NÚMERO DE NCR</b>	<b>PÉPTIDO MADURO SEC ID Nº: (Documento de prioridad EP 09 305 547.3)</b>	<b>PÉPTIDO MADURO SEC ID Nº: (Presente documento)</b>
SEC ID Nº: 104	SEC ID Nº: 99	NCR104	SEC ID Nº: 518	SEC ID Nº: 567
SEC ID Nº: 105	SEC ID Nº: 100	NCR105	SEC ID Nº: 551	SEC ID Nº: 568
SEC ID Nº: 106	SEC ID Nº: 10	NCR106	SEC ID Nº: 510	SEC ID Nº: 569
SEC ID Nº: 107	SEC ID Nº: 102	NCR107	SEC ID Nº: 351	SEC ID Nº: 570
SEC ID Nº: 108	SEC ID Nº: 103	NCR108	SEC ID Nº: 542	SEC ID Nº: 571
SEC ID Nº: 109	SEC ID Nº: 104	NCR109	SEC ID Nº: 325	SEC ID Nº: 572
SEC ID Nº: 110	SEC ID Nº: 105	NCR110	-	SEC ID Nº: 573
SEC ID Nº: 111	SEC ID Nº: 106	NCR111	SEC ID Nº: 559	SEC ID Nº: 574
SEC ID Nº: 112	SEC ID Nº: 107	NCR112	-	SEC ID Nº: 575
SEC ID Nº: 113	SEC ID Nº: 108	NCR113	SEC ID Nº: 501	SEC ID Nº: 576
SEC ID Nº: 114	SEC ID Nº: 109	NCR114	SEC ID Nº: 526	SEC ID Nº: 577
SEC ID Nº: 115	SEC ID Nº: 110	NCR115	SEC ID Nº: 330	SEC ID Nº: 578
SEC ID Nº: 116	SEC ID Nº: 111	NCR116	SEC ID Nº: 511	SEC ID Nº: 579
SEC ID Nº: 117	SEC ID Nº: 112	NCR117	SEC ID Nº: 443	SEC ID Nº: 580
SEC ID Nº: 118	SEC ID Nº: 113	NCR118	SEC ID Nº: 537	SEC ID Nº: 581
SEC ID Nº: 119	SEC ID Nº: 114	NCR119	SEC ID Nº: 365	SEC ID Nº: 582
SEC ID Nº: 120	SEC ID Nº: 115	NCR120	-	SEC ID Nº: 583
SEC ID Nº: 121	SEC ID Nº: 116	NCR121	SEC ID Nº: 401	SEC ID Nº: 584
SEC ID Nº: 122	SEC ID Nº: 117	NCR122	SEC ID Nº: 402	SEC ID Nº: 585
SEC ID Nº: 123	-	NCR123	-	SEC ID Nº: 586
SEC ID Nº: 124	SEC ID Nº: 118	NCR124	SEC ID Nº: 327	SEC ID Nº: 587
SEC ID Nº: 125	SEC ID Nº: 119	NCR125	-	SEC ID Nº: 588
SEC ID Nº: 126	SEC ID Nº: 120	NCR126	-	SEC ID Nº: 589
SEC ID Nº: 127	SEC ID Nº: 121	NCR127	SEC ID Nº: 519	SEC ID Nº: 590
SEC ID Nº: 128	SEC ID Nº: 122	NCR128	SEC ID Nº: 366	SEC ID Nº: 591
SEC ID Nº: 129	SEC ID Nº: 123	NCR129	SEC ID Nº: 388	SEC ID Nº: 592
SEC ID Nº: 130	SEC ID Nº: 124	NCR130	SEC ID Nº: 403	SEC ID Nº: 593
SEC ID Nº: 131	SEC ID Nº: 125	NCR131	SEC ID Nº: 476	SEC ID Nº: 594
SEC ID Nº: 132	SEC ID Nº: 126	NCR132	-	SEC ID Nº: 595
SEC ID Nº: 133	SEC ID Nº: 127	NCR133	SEC ID Nº: 490	SEC ID Nº: 596
SEC ID Nº: 134	SEC ID Nº: 128	NCR134	SEC ID Nº: 547	SEC ID Nº: 597
SEC ID Nº: 135	SEC ID Nº: 129	NCR135	SEC ID Nº: 477	SEC ID Nº: 598
SEC ID Nº: 136	SEC ID Nº: 130	NCR136	SEC ID Nº: 367	SEC ID Nº: 599
SEC ID Nº: 137	SEC ID Nº: 131	NCR137	SEC ID Nº: 389	SEC ID Nº: 600
SEC ID Nº: 138	SEC ID Nº: 132	NCR138	SEC ID Nº: 390	SEC ID Nº: 601
SEC ID Nº: 139	SEC ID Nº: 133	NCR139	SEC ID Nº: 502	SEC ID Nº: 602
SEC ID Nº: 140	SEC ID Nº: 134	NCR140	SEC ID Nº: 563	SEC ID Nº: 603
SEC ID Nº: 141	SEC ID Nº: 135	NCR141	SEC ID Nº: 562	SEC ID Nº: 604
SEC ID Nº: 142	SEC ID Nº: 136	NCR142	-	SEC ID Nº: 605
SEC ID Nº: 143	SEC ID Nº: 137	NCR143	SEC ID Nº: 404	SEC ID Nº: 606
SEC ID Nº: 144	SEC ID Nº: 138	NCR144	SEC ID Nº: 405	SEC ID Nº: 607
SEC ID Nº: 145	SEC ID Nº: 139	NCR145	SEC ID Nº: 352	SEC ID Nº: 608
SEC ID Nº: 146	SEC ID Nº: 140	NCR146	SEC ID Nº: 457	SEC ID Nº: 609
SEC ID Nº: 147	SEC ID Nº: 141	NCR147	SEC ID Nº: 406	SEC ID Nº: 610
SEC ID Nº: 148	SEC ID Nº: 142	NCR148	-	SEC ID Nº: 611
SEC ID Nº: 149	SEC ID Nº: 143	NCR149	-	SEC ID Nº: 612
SEC ID Nº: 150	SEC ID Nº: 144	NCR150	SEC ID Nº: 328	SEC ID Nº: 613
SEC ID Nº: 151	SEC ID Nº: 145	NCR151	-	SEC ID Nº: 614
SEC ID Nº: 152	SEC ID Nº: 146	NCR152	SEC ID Nº: 407	SEC ID Nº: 615
SEC ID Nº: 153	SEC ID Nº: 147	NCR153	-	SEC ID Nº: 616
SEC ID Nº: 154	SEC ID Nº: 148	NCR154	SEC ID Nº: 331	SEC ID Nº: 617
SEC ID Nº: 155	SEC ID Nº: 149	NCR155	-	SEC ID Nº: 618
SEC ID Nº: 156	SEC ID Nº: 150	NCR156	SEC ID Nº: 428	SEC ID Nº: 619
SEC ID Nº: 157	SEC ID Nº: 151	NCR157	SEC ID Nº: 368	SEC ID Nº: 620
SEC ID Nº: 158	SEC ID Nº: 152	NCR158	SEC ID Nº: 527	SEC ID Nº: 621
SEC ID Nº: 159	SEC ID Nº: 153	NCR159	SEC ID Nº: 478	SEC ID Nº: 622

<b>PÉPTIDO MADURO Y PÉPTIDO SEÑAL SEC ID Nº: (Presente Documento)</b>	<b>PÉPTIDO MADURO Y PÉPTIDO SEÑAL SEC ID Nº: (Documento de prioridad EP 09 305 547.3)</b>	<b>NÚMERO DE NCR</b>	<b>PÉPTIDO MADURO SEC ID Nº: (Documento de prioridad EP 09 305 547.3)</b>	<b>PÉPTIDO MADURO SEC ID Nº: (Presente documento)</b>
SEC ID Nº: 160	SEC ID Nº: 154	NCR160	SEC ID Nº: 408	SEC ID Nº: 623
SEC ID Nº: 161	SEC ID Nº: 155	NCR161	SEC ID Nº: 340	SEC ID Nº: 624
SEC ID Nº: 162	SEC ID Nº: 156	NCR162	SEC ID Nº: 429	SEC ID Nº: 625
SEC ID Nº: 163	SEC ID Nº: 157	NCR163	SEC ID Nº: 503	SEC ID Nº: 626
SEC ID Nº: 164	SEC ID Nº: 158	NCR164	SEC ID Nº: 444	SEC ID Nº: 627
SEC ID Nº: 165	SEC ID Nº: 159	NCR165	SEC ID Nº: 458	SEC ID Nº: 628
SEC ID Nº: 166	SEC ID Nº: 160	NCR166	SEC ID Nº: 496	SEC ID Nº: 629
SEC ID Nº: 167	SEC ID Nº: 161	NCR167	SEC ID Nº: 459	SEC ID Nº: 630
SEC ID Nº: 168	SEC ID Nº: 162	NCR168	SEC ID Nº: 479	SEC ID Nº: 631
SEC ID Nº: 169	SEC ID Nº: 163	NCR169	SEC ID Nº: 430	SEC ID Nº: 632
SEC ID Nº: 170	SEC ID Nº: 164	NCR170	SEC ID Nº: 369	SEC ID Nº: 633
SEC ID Nº: 171	SEC ID Nº: 165	NCR171	SEC ID Nº: 445	SEC ID Nº: 634
SEC ID Nº: 172	SEC ID Nº: 166	NCR172	SEC ID Nº: 420	SEC ID Nº: 635
SEC ID Nº: 173	SEC ID Nº: 167	NCR173	SEC ID Nº: 520	SEC ID Nº: 636
SEC ID Nº: 174	SEC ID Nº: 168	NCR174	SEC ID Nº: 491	SEC ID Nº: 637
SEC ID Nº: 175	SEC ID Nº: 169	NCR175	SEC ID Nº: 543	SEC ID Nº: 638
SEC ID Nº: 176	SEC ID Nº: 170	NCR176	SEC ID Nº: 341	SEC ID Nº: 639
SEC ID Nº: 177	SEC ID Nº: 171	NCR177	SEC ID Nº: 326	SEC ID Nº: 640
SEC ID Nº: 178	SEC ID Nº: 172	NCR178	SEC ID Nº: 370	SEC ID Nº: 641
SEC ID Nº: 179	SEC ID Nº: 173	NCR179	-	SEC ID Nº: 642
SEC ID Nº: 180	SEC ID Nº: 174	NCR180	-	SEC ID Nº: 643
SEC ID Nº: 181	SEC ID Nº: 175	NCR181	SEC ID Nº: 541	SEC ID Nº: 644
SEC ID Nº: 182	SEC ID Nº: 176	NCR182	-	SEC ID Nº: 645
SEC ID Nº: 183	SEC ID Nº: 177	NCR183	SEC ID Nº: 492	SEC ID Nº: 646
SEC ID Nº: 184	SEC ID Nº: 178	NCR184	-	SEC ID Nº: 647
SEC ID Nº: 185	SEC ID Nº: 179	NCR185	SEC ID Nº: 431	SEC ID Nº: 648
SEC ID Nº: 186	SEC ID Nº: 180	NCR186	-	SEC ID Nº: 649
SEC ID Nº: 187	SEC ID Nº: 181	NCR187	SEC ID Nº: 497	SEC ID Nº: 650
SEC ID Nº: 188	-	NCR188	-	SEC ID Nº: 651
SEC ID Nº: 189	SEC ID Nº: 182	NCR189	SEC ID Nº: 521	SEC ID Nº: 652
SEC ID Nº: 190	SEC ID Nº: 183	NCR190	SEC ID Nº: 512	SEC ID Nº: 653
SEC ID Nº: 191	-	NCR191	-	SEC ID Nº: 654
SEC ID Nº: 192	SEC ID Nº: 184	NCR192	SEC ID Nº: 332	SEC ID Nº: 655
SEC ID Nº: 193	SEC ID Nº: 185	NCR193	SEC ID Nº: 480	SEC ID Nº: 656
SEC ID Nº: 194	SEC ID Nº: 186	NCR194	SEC ID Nº: 391	SEC ID Nº: 657
SEC ID Nº: 195	SEC ID Nº: 187	NCR195	SEC ID Nº: 522	SEC ID Nº: 658
SEC ID Nº: 196	SEC ID Nº: 188	NCR196	SEC ID Nº: 493	SEC ID Nº: 659
SEC ID Nº: 197	SEC ID Nº: 189	NCR197	SEC ID Nº: 460	SEC ID Nº: 660
SEC ID Nº: 198	SEC ID Nº: 190	NCR198	-	SEC ID Nº: 661
SEC ID Nº: 199	SEC ID Nº: 191	NCR199	-	SEC ID Nº: 662
SEC ID Nº: 200	SEC ID Nº: 192	NCR200	SEC ID Nº: 432	SEC ID Nº: 663
SEC ID Nº: 201	SEC ID Nº: 193	NCR201	SEC ID Nº: 446	SEC ID Nº: 664
SEC ID Nº: 202	-	NCR202	-	SEC ID Nº: 665
SEC ID Nº: 203	SEC ID Nº: 194	NCR203	SEC ID Nº: 433	SEC ID Nº: 666
SEC ID Nº: 204	SEC ID Nº: 195	NCR204	SEC ID Nº: 333	SEC ID Nº: 667
SEC ID Nº: 205	SEC ID Nº: 196	NCR205	-	SEC ID Nº: 668
SEC ID Nº: 206	SEC ID Nº: 197	NCR206	SEC ID Nº: 447	SEC ID Nº: 669
SEC ID Nº: 207	SEC ID Nº: 198	NCR207	SEC ID Nº: 392	SEC ID Nº: 670
SEC ID Nº: 208	SEC ID Nº: 199	NCR208	SEC ID Nº: 353	SEC ID Nº: 671
SEC ID Nº: 209	SEC ID Nº: 200	NCR209	SEC ID Nº: 371	SEC ID Nº: 672
SEC ID Nº: 210	SEC ID Nº: 201	NCR210	SEC ID Nº: 481	SEC ID Nº: 673
SEC ID Nº: 211	SEC ID Nº: 202	NCR211	-	SEC ID Nº: 674
SEC ID Nº: 212	SEC ID Nº: 203	NCR212	SEC ID Nº: 482	SEC ID Nº: 675
SEC ID Nº: 213	SEC ID Nº: 204	NCR213	SEC ID Nº: 461	SEC ID Nº: 676
SEC ID Nº: 214	SEC ID Nº: 205	NCR214	SEC ID Nº: 498	SEC ID Nº: 677
SEC ID Nº: 215	SEC ID Nº: 206	NCR215	SEC ID Nº: 372	SEC ID Nº: 678

<b>PÉPTIDO MADURO Y PÉPTIDO SEÑAL SEC ID Nº: (Presente Documento)</b>	<b>PÉPTIDO MADURO Y PÉPTIDO SEÑAL SEC ID Nº: (Documento de prioridad EP 09 305 547.3)</b>	<b>NÚMERO DE NCR</b>	<b>PÉPTIDO MADURO SEC ID Nº: (Documento de prioridad EP 09 305 547.3)</b>	<b>PÉPTIDO MADURO SEC ID Nº: (Presente documento)</b>
SEC ID Nº: 216	SEC ID Nº: 207	NCR216	SEC ID Nº: 462	SEC ID Nº: 679
SEC ID Nº: 217	SEC ID Nº: 208	NCR217	SEC ID Nº: 409	SEC ID Nº: 680
-	SEC ID Nº: 209	NCR218	SEC ID Nº: 323	-
SEC ID Nº: 218	SEC ID Nº: 210	NCR219	-	SEC ID Nº: 681
SEC ID Nº: 219	SEC ID Nº: 211	NCR220	SEC ID Nº: 373	SEC ID Nº: 682
SEC ID Nº: 220	SEC ID Nº: 212	NCR221	SEC ID Nº: 334	SEC ID Nº: 683
SEC ID Nº: 221	SEC ID Nº: 213	NCR222	SEC ID Nº: 374	SEC ID Nº: 684
SEC ID Nº: 222	SEC ID Nº: 214	NCR223	SEC ID Nº: 393	SEC ID Nº: 685
SEC ID Nº: 223	SEC ID Nº: 215	NCR224	SEC ID Nº: 375	SEC ID Nº: 686
SEC ID Nº: 224	SEC ID Nº: 216	NCR225	SEC ID Nº: 448	SEC ID Nº: 687
SEC ID Nº: 225	-	NCR226	-	SEC ID Nº: 688
SEC ID Nº: 226	SEC ID Nº: 217	NCR227	SEC ID Nº: 513	SEC ID Nº: 689
SEC ID Nº: 227	SEC ID Nº: 218	NCR228	SEC ID Nº: 421	SEC ID Nº: 690
SEC ID Nº: 228	SEC ID Nº: 219	NCR229	SEC ID Nº: 544	SEC ID Nº: 691
SEC ID Nº: 229	SEC ID Nº: 220	NCR230	SEC ID Nº: 546	SEC ID Nº: 692
SEC ID Nº: 230	SEC ID Nº: 221	NCR231	SEC ID Nº: 504	SEC ID Nº: 693
SEC ID Nº: 231	SEC ID Nº: 222	NCR232	SEC ID Nº: 463	SEC ID Nº: 694
SEC ID Nº: 232	SEC ID Nº: 223	NCR233	SEC ID Nº: 505	SEC ID Nº: 695
SEC ID Nº: 233	SEC ID Nº: 224	NCR234	-	SEC ID Nº: 696
SEC ID Nº: 234	SEC ID Nº: 225	NCR235	SEC ID Nº: 434	SEC ID Nº: 697
SEC ID Nº: 235	SEC ID Nº: 226	NCR236	SEC ID Nº: 555	SEC ID Nº: 698
SEC ID Nº: 236	SEC ID Nº: 227	NCR237	SEC ID Nº: 464	SEC ID Nº: 699
SEC ID Nº: 237	SEC ID Nº: 228	NCR238	SEC ID Nº: 552	SEC ID Nº: 700
SEC ID Nº: 238	SEC ID Nº: 229	NCR239	SEC ID Nº: 494	SEC ID Nº: 701
SEC ID Nº: 239	SEC ID Nº: 230	NCR242	SEC ID Nº: 528	SEC ID Nº: 702
SEC ID Nº: 240	SEC ID Nº: 231	NCR243	SEC ID Nº: 506	SEC ID Nº: 703
-	SEC ID Nº: 232	NCR244	SEC ID Nº: 342	-
SEC ID Nº: 241	SEC ID Nº: 233	NCR245	SEC ID Nº: 449	SEC ID Nº: 704
SEC ID Nº: 242	SEC ID Nº: 234	NCR246	SEC ID Nº: 450	SEC ID Nº: 705
SEC ID Nº: 243	SEC ID Nº: 235	NCR247	SEC ID Nº: 321	SEC ID Nº: 706
SEC ID Nº: 244	SEC ID Nº: 236	NCR248	-	SEC ID Nº: 707
SEC ID Nº: 245	SEC ID Nº: 237	NCR249	-	SEC ID Nº: 708
SEC ID Nº: 246	-	NCR250	-	SEC ID Nº: 709
SEC ID Nº: 247	SEC ID Nº: 238	NCR251	SEC ID Nº: 376	SEC ID Nº: 710
SEC ID Nº: 248	SEC ID Nº: 239	NCR252	-	SEC ID Nº: 711
SEC ID Nº: 249	SEC ID Nº: 240	NCR253	-	SEC ID Nº: 712
SEC ID Nº: 250	SEC ID Nº: 241	NCR254	-	SEC ID Nº: 713
SEC ID Nº: 251	-	NCR255	-	SEC ID Nº: 714
SEC ID Nº: 252	SEC ID Nº: 242	NCR256	SEC ID Nº: 553	SEC ID Nº: 715
SEC ID Nº: 253	SEC ID Nº: 243	NCR257	SEC ID Nº: 549	-
SEC ID Nº: 254	SEC ID Nº: 244	NCR258	-	SEC ID Nº: 716
SEC ID Nº: 255	SEC ID Nº: 245	NCR259	-	SEC ID Nº: 717
SEC ID Nº: 256	SEC ID Nº: 246	NCR260	SEC ID Nº: 465	SEC ID Nº: 718
SEC ID Nº: 257	SEC ID Nº: 247	NCR261	-	SEC ID Nº: 719
SEC ID Nº: 258	SEC ID Nº: 248	NCR262	-	SEC ID Nº: 720
SEC ID Nº: 259	SEC ID Nº: 249	NCR263	SEC ID Nº: 354	SEC ID Nº: 721
SEC ID Nº: 260	SEC ID Nº: 250	NCR264	-	SEC ID Nº: 722
SEC ID Nº: 261	SEC ID Nº: 251	NCR265	SEC ID Nº: 377	SEC ID Nº: 723
SEC ID Nº: 262	SEC ID Nº: 252	NCR266	SEC ID Nº: 451	SEC ID Nº: 724
SEC ID Nº: 263	SEC ID Nº: 253	NCR267	-	SEC ID Nº: 725
SEC ID Nº: 264	SEC ID Nº: 254	NCR268	-	SEC ID Nº: 726
SEC ID Nº: 265	SEC ID Nº: 255	NCR269	SEC ID Nº: 529	SEC ID Nº: 727
SEC ID Nº: 266	SEC ID Nº: 256	NCR270	SEC ID Nº: 410	SEC ID Nº: 728
SEC ID Nº: 267	SEC ID Nº: 257	NCR271	-	SEC ID Nº: 729
SEC ID Nº: 268	SEC ID Nº: 258	NCR272	-	SEC ID Nº: 730
SEC ID Nº: 269	SEC ID Nº: 259	NCR273	SEC ID Nº: 507	SEC ID Nº: 731



<b>PÉPTIDO MADURO Y PÉPTIDO SEÑAL SEC ID Nº: (Presente Documento)</b>	<b>PÉPTIDO MADURO Y PÉPTIDO SEÑAL SEC ID Nº: (Documento de prioridad EP 09 305 547.3)</b>	<b>NÚMERO DE NCR</b>	<b>PÉPTIDO MADURO SEC ID Nº: (Documento de prioridad EP 09 305 547.3)</b>	<b>PÉPTIDO MADURO SEC ID Nº: (Presente documento)</b>
SEC ID Nº: 270	SEC ID Nº: 260	NCR274	SEC ID Nº: 508	SEC ID Nº: 732
SEC ID Nº: 271	SEC ID Nº: 261	NCR275	-	SEC ID Nº: 733
SEC ID Nº: 272	-	NCR276	-	SEC ID Nº: 734
SEC ID Nº: 273	-	NCR277	-	SEC ID Nº: 735
SEC ID Nº: 274	SEC ID Nº: 262	NCR278	SEC ID Nº: 378	SEC ID Nº: 736
SEC ID Nº: 275	SEC ID Nº: 263	NCR279	SEC ID Nº: 435	SEC ID Nº: 737
SEC ID Nº: 276	SEC ID Nº: 264	NCR280	SEC ID Nº: 320	SEC ID Nº: 738
SEC ID Nº: 277	-	NCR281	-	SEC ID Nº: 739
SEC ID Nº: 278	SEC ID Nº: 265	NCR282	SEC ID Nº: 335	SEC ID Nº: 740
SEC ID Nº: 279	SEC ID Nº: 266	NCR283	-	SEC ID Nº: 741
SEC ID Nº: 280	SEC ID Nº: 267	NCR284	SEC ID Nº: 343	SEC ID Nº: 742
SEC ID Nº: 281	SEC ID Nº: 268	NCR285	-	SEC ID Nº: 743
SEC ID Nº: 282	SEC ID Nº: 269	NCR286	SEC ID Nº: 483	SEC ID Nº: 744
SEC ID Nº: 283	SEC ID Nº: 270	NCR287	-	SEC ID Nº: 745
SEC ID Nº: 284	SEC ID Nº: 271	NCR288	-	SEC ID Nº: 746
SEC ID Nº: 285	SEC ID Nº: 272	NCR289	SEC ID Nº: 452	SEC ID Nº: 747
SEC ID Nº: 286	SEC ID Nº: 273	NCR290	SEC ID Nº: 411	SEC ID Nº: 748
SEC ID Nº: 287	-	NCR291	-	SEC ID Nº: 749
SEC ID Nº: 288	-	NCR292	-	SEC ID Nº: 750
SEC ID Nº: 289	SEC ID Nº: 274	NCR293	SEC ID Nº: 554	SEC ID Nº: 751
SEC ID Nº: 290	SEC ID Nº: 275	NCR294	-	SEC ID Nº: 752
SEC ID Nº: 291	SEC ID Nº: 276	NCR295	-	SEC ID Nº: 753
SEC ID Nº: 292	SEC ID Nº: 277	NCR296	-	SEC ID Nº: 754
SEC ID Nº: 293	SEC ID Nº: 278	NCR297	-	SEC ID Nº: 755
SEC ID Nº: 294	SEC ID Nº: 279	NCR298	-	SEC ID Nº: 756
SEC ID Nº: 295	SEC ID Nº: 280	NCR299	-	SEC ID Nº: 757
SEC ID Nº: 296	SEC ID Nº: 281	NCR300	SEC ID Nº: 422	SEC ID Nº: 758
SEC ID Nº: 297	SEC ID Nº: 282	NCR301	SEC ID Nº: 453	SEC ID Nº: 759
SEC ID Nº: 298	SEC ID Nº: 283	NCR302	-	SEC ID Nº: 760
SEC ID Nº: 299	SEC ID Nº: 284	NCR303	SEC ID Nº: 514	SEC ID Nº: 761
SEC ID Nº: 300	SEC ID Nº: 285	NCR304	SEC ID Nº: 556	SEC ID Nº: 762
SEC ID Nº: 301	SEC ID Nº: 286	NCR305	-	SEC ID Nº: 763
SEC ID Nº: 302	SEC ID Nº: 287	NCR306	-	SEC ID Nº: 764
SEC ID Nº: 303	-	NCR307	-	SEC ID Nº: 765
SEC ID Nº: 304	-	NCR308	-	SEC ID Nº: 766
SEC ID Nº: 305	SEC ID Nº: 288	NCR309	SEC ID Nº: 515	SEC ID Nº: 767
SEC ID Nº: 306	SEC ID Nº: 289	NCR310	SEC ID Nº: 466	SEC ID Nº: 768
SEC ID Nº: 307	SEC ID Nº: 290	NCR311	-	SEC ID Nº: 769
SEC ID Nº: 308	SEC ID Nº: 291	NCR312	SEC ID Nº: 412	SEC ID Nº: 770
SEC ID Nº: 309	SEC ID Nº: 292	NCR313	SEC ID Nº: 336	SEC ID Nº: 771
SEC ID Nº: 310	SEC ID Nº: 293	NCR314	SEC ID Nº: 379	SEC ID Nº: 772
SEC ID Nº: 311	SEC ID Nº: 294	NCR315	SEC ID Nº: 423	SEC ID Nº: 773
SEC ID Nº: 312	SEC ID Nº: 295	NCR316	SEC ID Nº: 394	SEC ID Nº: 774
SEC ID Nº: 313	SEC ID Nº: 296	NCR317	SEC ID Nº: 467	SEC ID Nº: 775
SEC ID Nº: 314	SEC ID Nº: 297	NCR318	SEC ID Nº: 538	SEC ID Nº: 776
SEC ID Nº: 315	SEC ID Nº: 298	NCR319	SEC ID Nº: 533	SEC ID Nº: 777
SEC ID Nº: 316	SEC ID Nº: 299	NCR320	SEC ID Nº: 380	SEC ID Nº: 778
SEC ID Nº: 317	SEC ID Nº: 300	NCR321	SEC ID Nº: 468	SEC ID Nº: 779
SEC ID Nº: 318	SEC ID Nº: 301	NCR322	SEC ID Nº: 413	SEC ID Nº: 780
SEC ID Nº: 319	SEC ID Nº: 302	NCR323	SEC ID Nº: 381	SEC ID Nº: 781
SEC ID Nº: 320	SEC ID Nº: 303	NCR324	SEC ID Nº: 382	SEC ID Nº: 782
SEC ID Nº: 321	SEC ID Nº: 304	NCR325	SEC ID Nº: 383	SEC ID Nº: 783
SEC ID Nº: 322	SEC ID Nº: 305	NCR326	SEC ID Nº: 384	SEC ID Nº: 784
SEC ID Nº: 323	SEC ID Nº: 306	NCR327	SEC ID Nº: 530	SEC ID Nº: 785
SEC ID Nº: 324	SEC ID Nº: 307	NCR328	SEC ID Nº: 534	SEC ID Nº: 786
SEC ID Nº: 325	SEC ID Nº: 308	NCR329	SEC ID Nº: 454	SEC ID Nº: 787

<b>PÉPTIDO MADURO Y PÉPTIDO SEÑAL SEC ID Nº: (Presente Documento)</b>	<b>PÉPTIDO MADURO Y PÉPTIDO SEÑAL SEC ID Nº: (Documento de prioridad EP 09 305 547.3)</b>	<b>NÚMERO DE NCR</b>	<b>PÉPTIDO MADURO SEC ID Nº: (Documento de prioridad EP 09 305 547.3)</b>	<b>PÉPTIDO MADURO SEC ID Nº: (Presente documento)</b>
SEC ID Nº: 326	SEC ID Nº: 309	NCR330	SEC ID Nº: 545	SEC ID Nº: 788
SEC ID Nº: 327	SEC ID Nº: 310	NCR331	SEC ID Nº: 560	SEC ID Nº: 789
SEC ID Nº: 328	SEC ID Nº: 311	NCR332	SEC ID Nº: 558	SEC ID Nº: 790
SEC ID Nº: 329	SEC ID Nº: 312	NCR333	SEC ID Nº: 550	SEC ID Nº: 791
SEC ID Nº: 330	SEC ID Nº: 313	NCR334	SEC ID Nº: 535	SEC ID Nº: 792
SEC ID Nº: 331	SEC ID Nº: 314	NCR335	SEC ID Nº: 557	SEC ID Nº: 793
SEC ID Nº: 332	SEC ID Nº: 315	NCR336	SEC ID Nº: 469	SEC ID Nº: 794
SEC ID Nº: 333	SEC ID Nº: 316	NCR337	SEC ID Nº: 470	SEC ID Nº: 795
SEC ID Nº: 334	SEC ID Nº: 317	NCR338	SEC ID Nº: 344	SEC ID Nº: 796
SEC ID Nº: 335	SEC ID Nº: 318	NCR339	SEC ID Nº: 531	SEC ID Nº: 797
SEC ID Nº: 336	SEC ID Nº: 319	NCR340	SEC ID Nº: 484	SEC ID Nº: 798
SEC ID Nº: 337	-	NCR341	-	SEC ID Nº: 799
SEC ID Nº: 338	-	NCR342	-	SEC ID Nº: 800
SEC ID Nº: 339	-	NCR343	-	SEC ID Nº: 801
SEC ID Nº: 340	-	NCR344	-	SEC ID Nº: 802
SEC ID Nº: 341	-	NCR345	-	SEC ID Nº: 803
SEC ID Nº: 342	-	NCR346	-	SEC ID Nº: 804
SEC ID Nº: 343	-	NCR347	-	SEC ID Nº: 805
SEC ID Nº: 344	-	NCR348	-	SEC ID Nº: 806
SEC ID Nº: 345	-	NCR349	-	SEC ID Nº: 807
SEC ID Nº: 346	-	NCR350	-	SEC ID Nº: 808
SEC ID Nº: 347	-	NCR351	-	SEC ID Nº: 809
SEC ID Nº: 348	-	NCR352	-	SEC ID Nº: 810
SEC ID Nº: 349	-	NCR353	-	SEC ID Nº: 811
SEC ID Nº: 350	-	NCR354	-	SEC ID Nº: 812
SEC ID Nº: 351	-	NCR355	-	SEC ID Nº: 813
SEC ID Nº: 352	-	NCR356	-	SEC ID Nº: 814
SEC ID Nº: 353	-	NCR357	-	SEC ID Nº: 815
SEC ID Nº: 354	-	NCR358	-	SEC ID Nº: 816
SEC ID Nº: 355	-	NCR359	-	SEC ID Nº: 817
SEC ID Nº: 356	-	NCR360	-	SEC ID Nº: 818
SEC ID Nº: 357	-	NCR361	-	SEC ID Nº: 819
SEC ID Nº: 358	-	NCR362	-	SEC ID Nº: 820
SEC ID Nº: 359	-	NCR363	-	SEC ID Nº: 821
SEC ID Nº: 360	-	NCR364	-	SEC ID Nº: 822
SEC ID Nº: 361	-	NCR365	-	SEC ID Nº: 823
SEC ID Nº: 362	-	NCR366	-	SEC ID Nº: 824
SEC ID Nº: 363	-	NCR367	-	SEC ID Nº: 825
SEC ID Nº: 364	-	NCR368	-	SEC ID Nº: 826
SEC ID Nº: 365	-	NCR369	-	SEC ID Nº: 827
SEC ID Nº: 366	-	NCR370	-	SEC ID Nº: 828
SEC ID Nº: 367	-	NCR371	-	SEC ID Nº: 829
SEC ID Nº: 368	-	NCR372	-	SEC ID Nº: 830
SEC ID Nº: 369	-	NCR373	-	SEC ID Nº: 831
SEC ID Nº: 370	-	NCR374	-	SEC ID Nº: 832
SEC ID Nº: 371	-	NCR375	-	SEC ID Nº: 833
SEC ID Nº: 372	-	NCR376	-	SEC ID Nº: 834
SEC ID Nº: 373	-	NCR377	-	SEC ID Nº: 835
SEC ID Nº: 374	-	NCR378	-	SEC ID Nº: 836
SEC ID Nº: 375	-	NCR379	-	SEC ID Nº: 837
SEC ID Nº: 376	-	NCR380	-	SEC ID Nº: 838
SEC ID Nº: 377	-	NCR381	-	SEC ID Nº: 839
SEC ID Nº: 378	-	NCR382	-	SEC ID Nº: 840
SEC ID Nº: 379	-	NCR383	-	SEC ID Nº: 841
SEC ID Nº: 380	-	NCR384	-	SEC ID Nº: 842
SEC ID Nº: 381	-	NCR385	-	SEC ID Nº: 843

<b>PÉPTIDO MADURO Y PÉPTIDO SEÑAL SEC ID N°: (Presente Documento)</b>	<b>PÉPTIDO MADURO Y PÉPTIDO SEÑAL SEC ID N°: (Documento de prioridad EP 09 305 547.3)</b>	<b>NÚMERO DE NCR</b>	<b>PÉPTIDO MADURO SEC ID N°: (Documento de prioridad EP 09 305 547.3)</b>	<b>PÉPTIDO MADURO SEC ID N°: (Presente documento)</b>
SEC ID N°: 382	-	NCR386	-	SEC ID N°: 844
SEC ID N°: 383	-	NCR387	-	SEC ID N°: 845
SEC ID N°: 384	-	NCR388	-	SEC ID N°: 846
SEC ID N°: 385	-	NCR389	-	SEC ID N°: 847
SEC ID N°: 386	-	NCR390	-	SEC ID N°: 848
SEC ID N°: 387	-	NCR391	-	SEC ID N°: 849
SEC ID N°: 388	-	NCR392	-	SEC ID N°: 850
SEC ID N°: 389	-	NCR393	-	SEC ID N°: 851
SEC ID N°: 390	-	NCR394	-	SEC ID N°: 852
SEC ID N°: 391	-	NCR395	-	SEC ID N°: 853
SEC ID N°: 392	-	NCR396	-	SEC ID N°: 854
SEC ID N°: 393	-	NCR397	-	SEC ID N°: 855
SEC ID N°: 394	-	NCR398	-	SEC ID N°: 856
SEC ID N°: 395	-	NCR399	-	SEC ID N°: 857
SEC ID N°: 396	-	NCR400	-	SEC ID N°: 858
SEC ID N°: 397	-	NCR401	-	SEC ID N°: 859
SEC ID N°: 398	-	NCR402	-	SEC ID N°: 860
SEC ID N°: 399	-	NCR403	-	SEC ID N°: 861
SEC ID N°: 400	-	NCR404	-	SEC ID N°: 862
SEC ID N°: 401	-	NCR405	-	SEC ID N°: 863
SEC ID N°: 402	-	NCR406	-	SEC ID N°: 864
SEC ID N°: 403	-	NCR407	-	SEC ID N°: 865
SEC ID N°: 404	-	NCR408	-	SEC ID N°: 866
SEC ID N°: 405	-	NCR409	-	SEC ID N°: 867
SEC ID N°: 406	-	NCR410	-	SEC ID N°: 868
SEC ID N°: 407	-	NCR411	-	SEC ID N°: 869
SEC ID N°: 408	-	NCR412	-	SEC ID N°: 870
SEC ID N°: 409	-	NCR413	-	SEC ID N°: 871
SEC ID N°: 410	-	NCR414	-	SEC ID N°: 872
SEC ID N°: 411	-	NCR415	-	SEC ID N°: 873
SEC ID N°: 412	-	NCR416	-	SEC ID N°: 874
SEC ID N°: 413	-	NCR417	-	SEC ID N°: 875
SEC ID N°: 414	-	NCR418	-	SEC ID N°: 876
SEC ID N°: 415	-	NCR419	-	SEC ID N°: 877
SEC ID N°: 416	-	NCR420	-	SEC ID N°: 878
SEC ID N°: 417	-	NCR421	-	SEC ID N°: 879
SEC ID N°: 418	-	NCR422	-	SEC ID N°: 880
SEC ID N°: 419	-	NCR423	-	SEC ID N°: 881
SEC ID N°: 420	-	NCR424	-	SEC ID N°: 882
SEC ID N°: 421	-	NCR425	-	SEC ID N°: 883
SEC ID N°: 422	-	NCR426	-	SEC ID N°: 884
SEC ID N°: 423	-	NCR427	-	SEC ID N°: 885
SEC ID N°: 424	-	NCR428	-	SEC ID N°: 886
SEC ID N°: 425	-	NCR429	-	SEC ID N°: 887
SEC ID N°: 426	-	NCR430	-	SEC ID N°: 888
SEC ID N°: 427	-	NCR431	-	SEC ID N°: 889
SEC ID N°: 428	-	NCR432	-	SEC ID N°: 890
SEC ID N°: 429	-	NCR433	-	SEC ID N°: 891
SEC ID N°: 430	-	NCR434	-	SEC ID N°: 892
SEC ID N°: 431	-	NCR435	-	SEC ID N°: 893
SEC ID N°: 432	-	NCR436	-	SEC ID N°: 894
SEC ID N°: 433	-	NCR437	-	SEC ID N°: 895
SEC ID N°: 434	-	NCR438	-	SEC ID N°: 896
SEC ID N°: 435	-	NCR439	-	SEC ID N°: 897
SEC ID N°: 436	-	NCR440	-	SEC ID N°: 898
SEC ID N°: 437	-	NCR441	-	SEC ID N°: 899

PÉPTIDO MADURO Y PÉPTIDO SEÑAL SEC ID N°: (Presente Documento)	PÉPTIDO MADURO Y PÉPTIDO SEÑAL SEC ID N°: (Documento de prioridad EP 09 305 547.3)	NÚMERO DE NCR	PÉPTIDO MADURO SEC ID N°: (Documento de prioridad EP 09 305 547.3)	PÉPTIDO MADURO SEC ID N°: (Presente documento)
SEC ID N°: 438	-	NCR442	-	SEC ID N°: 900
SEC ID N°: 439	-	NCR443	-	SEC ID N°: 901
SEC ID N°: 440	-	NCR444	-	SEC ID N°: 902
SEC ID N°: 441	-	NCR445	-	SEC ID N°: 903
SEC ID N°: 442	-	NCR446	-	SEC ID N°: 904
SEC ID N°: 443	-	NCR447	-	SEC ID N°: 905
SEC ID N°: 444	-	NCR448	-	SEC ID N°: 906
SEC ID N°: 445	-	NCR449	-	SEC ID N°: 907
SEC ID N°: 446	-	NCR450	-	SEC ID N°: 908
SEC ID N°: 447	-	NCR451	-	SEC ID N°: 909
SEC ID N°: 448	-	NCR452	-	SEC ID N°: 910
SEC ID N°: 449	-	NCR453	-	SEC ID N°: 911
SEC ID N°: 450	-	NCR454	-	SEC ID N°: 912
SEC ID N°: 451	-	NCR455	-	SEC ID N°: 913
SEC ID N°: 452	-	NCR456	-	SEC ID N°: 914
SEC ID N°: 453	-	NCR457	-	SEC ID N°: 915
SEC ID N°: 454	-	NCR458	-	SEC ID N°: 916
SEC ID N°: 455	-	NCR459	-	SEC ID N°: 917
SEC ID N°: 456	-	NCR460	-	SEC ID N°: 918
SEC ID N°: 457	-	NCR461	-	SEC ID N°: 919
SEC ID N°: 458	-	NCR462	-	SEC ID N°: 920
SEC ID N°: 459	-	NCR463	-	SEC ID N°: 921
SEC ID N°: 460	-	NCR464	-	SEC ID N°: 922
SEC ID N°: 461	-	NCR465	-	SEC ID N°: 923
SEC ID N°: 462	-	NCR466	-	SEC ID N°: 924
SEC ID N°: 463	-	NCR467	-	SEC ID N°: 925

[0025] Por la palabra “microorganismos” se entienden organismos que son microscópicos tales como bacterias, hongos, arqueas, protistas o virus.

5 [0026] Por el término “bacterias”, debe entenderse:

- Bacterias Gram positivas tales como Actinobacterias, Firmicutes o Tenericutes,
- Bacterias Gram negativas tales como *Aquificae*, *Bacteroidetes/Chlorobi*, *Chlamydiae/Verrucomicrobia*, *Deinococcus-Thermus*, *Fusobacteria*, *Gemmatimonadetes*, *Nitrospirae*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes*, *Synergistetes* y
- Otras tales como *Acidobacteria*, *Chloroflexi*, *Chrysiogenetes*, *Cyanobacteria*, *Deferribacteres*, *Dictyoglomi*, *Fibrobacteres*, *Planctomycetes*, *Thermodesulfobacteria*, *Thermotogae*.

10  
15 [0027] Por la expresión “amplio espectro” debe entenderse que los péptidos de la invención son capaces de actuar como un antibiótico eficaz contra una amplia serie de microorganismos infecciosos, en particular con actividad contra una amplia serie de bacterias que provocan enfermedad (por ejemplo *Pseudomonas aeruginosa* Gram positiva y *Staphylococcus aureus* Gram positivo).

20 [0028] Esto se diferencia de un antibiótico de espectro estrecho que es eficaz contra solamente familias específicas de bacterias.

25 [0029] Por la expresión “actividad antibiótica rápida” se entiende que los péptidos de la invención redujeron el recuento bacteriano en de 3 a 5 órdenes de magnitud (de  $10^6$ - $10^9$  a  $10^1$ - $10^6$ ) después de añadirse el péptido al cultivo bacteriano durante menos de tres horas a 10  $\mu$ M. Véase Tablas V, VI y IX y el ejemplo 6.

[0030] La actividad de amplio espectro y la actividad antibiótica rápida pueden determinarse fácilmente por un ensayo de tinción de yoduro de propidio (tinción PI) o una determinación de unidades formadoras de colonias (UFC) (véase ejemplo 1 y ejemplo 2, respectivamente).

30 [0031] Los antibióticos tienen la capacidad de destruir (actividad biocida) o inhibir el crecimiento (actividad biostática) de microorganismos.

**[0032]** Dependiendo de la dosis, los péptidos de la invención son capaces de en primer lugar inhibir el crecimiento de las bacterias o directamente destruir las bacterias, es decir conducir a la erradicación de las bacterias.

5 **[0033]** El tiempo necesario para conseguir esta erradicación está comprendido de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 3 horas, preferentemente de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora, preferentemente de 15 minutos a aproximadamente 1 hora, más preferentemente de aproximadamente 20 minutos a 1 hora, más preferentemente de aproximadamente 30 minutos a 1 hora, más preferentemente de aproximadamente 40 minutos a 1 hora, más preferentemente de aproximadamente 50 minutos a 1 hora, más preferentemente de aproximadamente 55 minutos a 1 hora, más preferentemente de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3  
10 horas, más preferentemente de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, en particular 1 hora.

**[0034]** Sorprendentemente, los péptidos de la invención no muestran actividad bactericida, es decir no muestran actividad de destrucción de la bacteria, cuando se encierran en nódulos y han demostrado sorprendentemente su actividad bactericida una vez que se han aislado de nódulos.

15 **[0035]** Por lo tanto, una de las ventajas de la invención es proporcionar péptidos que tienen una actividad bactericida en un panel grande de bacterias (véase ejemplo 5) y una acción rápida.

**[0036]** Otra ventaja de la invención es proporcionar péptidos que están activos no solamente en seres humanos sino también en animales o plantas.

**[0037]** La presente invención se refiere al uso de al menos un péptido originado de nódulos de *Medicago truncatula*, que comprende las SEC ID N°: 1 - 463 o al menos un péptido que tiene una secuencia derivada de dichas SEC ID N°: 1 - 463 por delección de 9 a 44 aminoácidos contiguos, de la parte N-terminal del péptido, en particular péptidos que tienen las SEC ID N°: 464 a 925 para la preparación de un fármaco que se pretende usar para el tratamiento de enfermedades humanas o animales inducidas por microorganismos elegidos entre bacterias Gram negativas o Gram positivas en las que dichos péptidos tienen una actividad antibiótica de amplio espectro y rápida, en particular destrucción de las bacterias en un periodo de 1 a 3 horas.

25 **[0038]** En una opción ventajosa, dichos péptidos se administran en la superficie vegetal para la prevención y/o el control de microorganismos que inducen enfermedades vegetales (no reivindicado).

**[0039]** De hecho, dichos péptidos tienen propiedades de estimulación de las defensas naturales de la planta y/o propiedades fungicidas.

35 **[0040]** Dichos péptidos pueden aplicarse por lo tanto de diferentes maneras en la superficie de las plantas, en particular por pulverización en las hojas y/o el tallo.

**[0041]** También se desvelan péptidos como se ha definido anteriormente, en los que dichos péptidos derivan de los péptidos de SEC ID N°: 1 a 925 definidos anteriormente:

- por sustitución, supresión y/o adición de uno o varios aminoácidos, de los péptidos anteriormente mencionados,
- por modificación de al menos un enlace peptídico -CO-NH- de la cadena peptídica de los péptidos anteriormente mencionados, particularmente por introducción de un enlace tipo retro o tipo retro-inverso y/o
- 45 - por sustitución de al menos un aminoácido de la cadena peptídica de la secuencia o del péptido anteriormente mencionado, con un aminoácido no proteínogénico,

o son fragmentos de péptidos de SEC ID N°: 1 a 925, siempre que se mantenga la actividad antibiótica rápida, o péptidos que tienen más de 80 %, preferentemente más de 85 %, preferentemente más de 90 % y más preferentemente más de 95 % de homología con péptidos de SEC ID N°: 1 a 925, siempre que se mantenga la actividad antibiótica rápida.

50 **[0042]** Por lo tanto, los péptidos que tienen la SEC ID N°: 1 a 463 o SEC ID N°: 464 a 925 pueden tener una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos se sustituyen o suprimen en todas partes dentro de dicha secuencia o en los que se añaden uno o más aminoácidos proteínogénicos, es decir aminoácidos naturales, a dicha secuencia, siempre que, en cada uno de los casos anteriores, se conserve la actividad antibiótica rápida de los péptidos.

60 **[0043]** Los péptidos que tienen las SEC ID N°: 1 a 463 o SEC ID N°: 464 a 925 también pueden tener un enlace amida (enlace peptídico -CO-NH-) modificado por la introducción de un enlace amida retro (enlace peptídico -NH-CO-) o un enlace amida retro inverso (enlace peptídico -NH-CO- y una configuración absoluta inversa del aminoácido) siempre que, en cada uno de los casos anteriores, se conserve la actividad antibiótica de los péptidos.

65 **[0044]** Por la expresión "aminoácidos no proteínogénicos", se debe entender aminoácidos que no se encuentran en proteínas (como carnitina, GABA o L-DOPA), o no codificados en el código genético convencional (como hidroxiprolina y selenometionina) siempre que, en cada uno de los casos anteriores, se conserve la actividad

antibiótica rápida de los péptidos.

**[0045]** La presente divulgación se refiere al uso de péptidos anteriormente definidos, en los que dichos microorganismos son bacterias de bacterias Gram negativas o Gram positivas.

5 **[0046]** Puede encontrarse una lista de bacterias Gram negativas o Gram positivas en el catálogo de DSMZ: ([http://www.dsmz.de/microorganisms/bacteria\\_catalogue.php](http://www.dsmz.de/microorganisms/bacteria_catalogue.php))

10 **[0047]** Son ejemplos de bacterias Gram negativas sin limitarse a ellas las siguientes: *Sinorhizobium meliloti*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas syringae*, *Xanthomonas*...

**[0048]** Son ejemplos de bacterias Gram positivas sin limitarse a ellas las siguientes: *Clavibacter michigense*, *Curlobacterium*, *flaccumfaciens*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*...

15 **[0049]** En una opción ventajosa la presente invención se refiere al uso de péptidos anteriormente definidos, en el que dichos péptidos tienen además una actividad antiviral y/o fungicida.

**[0050]** Otra ventaja de la invención es proporcionar péptidos que tienen no solamente una actividad antibacteriana sino también una actividad antiviral o una actividad fungicida, por ejemplo en *Kluyveromyces lactis* o *Pichia pastoris*.

20 **[0051]** En una opción más ventajosa la presente invención se refiere al uso de péptidos anteriormente definidos, en el que dichos péptidos son péptidos catiónicos ( $pI > 8$ ) en asociación con uno o más péptidos aniónicos ( $pI < 6$ ) y/o uno o más péptidos neutros ( $6 \leq pI \leq 8$ ).

25 **[0052]** El punto isoeléctrico (pI), es el pH al que un péptido no porta carga eléctrica neta.

**[0053]** El pI puede determinarse con técnicas bien conocidas por un experto en la materia ([www.expasy.ch/tools/pi\\_tool.html](http://www.expasy.ch/tools/pi_tool.html)).

30 **[0054]** Los péptidos se constituyen con aminoácidos hidrófobos, aminoácidos hidrófilos, aminoácidos con carga positiva o negativa.

**[0055]** Los péptidos que tienen un pI mayor de 8 son péptidos catiónicos.

35 **[0056]** Los péptidos que tienen un pI menor de 6 son péptidos aniónicos.

**[0057]** Los péptidos que tienen un pI comprendido entre 6 y 8 son péptidos neutros.

**[0058]** Por tanto, de acuerdo con la invención:

- 40
- los péptidos catiónicos pueden asociarse con péptidos aniónicos,
  - los péptidos catiónicos pueden asociarse con péptidos neutros o
  - los péptidos catiónicos pueden asociarse con péptidos aniónicos y neutros.

45 **[0059]** Sorprendentemente, se ha descubierto por la invención que los péptidos que tienen la mejor actividad antibiótica son péptidos catiónicos y que los péptidos aniónicos o neutros pueden estabilizar los péptidos catiónicos cuando se asocian con ellos, conduciendo de este modo a una actividad antibiótica mejorada y rápida.

50 **[0060]** En una opción más ventajosa, la presente invención se refiere al uso de péptidos anteriormente definidos, en el que dichos péptidos catiónicos se seleccionan de la lista que consiste en: SEC ID N°: 469; SEC ID N°: 474; SEC ID N°: 480; SEC ID N°: 483; SEC ID N°: 484; SEC ID N°: 485; SEC ID N°: 486; SEC ID N°: 489; SEC ID N°: 490; SEC ID N°: 492; SEC ID N°: 493; SEC ID N°: 494; SEC ID N°: 495; SEC ID N°: 496; SEC ID N°: 497; SEC ID N°: 498; SEC ID N°: 499; SEC ID N°: 500; SEC ID N°: 501; SEC ID N°: 502; SEC ID N°: 503; SEC ID N°: 504; SEC ID N°: 505; SEC ID N°: 506; SEC ID N°: 507; SEC ID N°: 508; SEC ID N°: 509; SEC ID N°: 510; SEC ID N°: 511; SEC ID N°: 512; SEC ID N°: 513; SEC ID N°: 515; SEC ID N°: 516; SEC ID N°: 518; SEC ID N°: 520; SEC ID N°: 523; SEC ID N°: 524; SEC ID N°: 530; SEC ID N°: 531; SEC ID N°: 532; SEC ID N°: 533; SEC ID N°: 534; SEC ID N°: 536; SEC ID N°: 538; SEC ID N°: 541; SEC ID N°: 543; SEC ID N°: 544; SEC ID N°: 546; SEC ID N°: 549; SEC ID N°: 554; SEC ID N°: 555; SEC ID N°: 556; SEC ID N°: 561; SEC ID N°: 563; SEC ID N°: 564; SEC ID N°: 565; SEC ID N°: 566; SEC ID N°: 567; SEC ID N°: 569; SEC ID N°: 573; SEC ID N°: 582; SEC ID N°: 583; SEC ID N°: 593; SEC ID N°: 596; SEC ID N°: 597; SEC ID N°: 598; SEC ID N°: 599; SEC ID N°: 600; SEC ID N°: 606; SEC ID N°: 610; SEC ID N°: 611; SEC ID N°: 613; SEC ID N°: 618; SEC ID N°: 620; SEC ID N°: 622; SEC ID N°: 623; SEC ID N°: 632; SEC ID N°: 633; SEC ID N°: 634; SEC ID N°: 635; SEC ID N°: 636; SEC ID N°: 639; SEC ID N°: 642; SEC ID N°: 644; SEC ID N°: 646; SEC ID N°: 647; SEC ID N°: 651; SEC ID N°: 652; SEC ID N°: 655; SEC ID N°: 658; SEC ID N°: 659; SEC ID N°: 662; SEC ID N°: 663; SEC ID N°: 670; SEC ID N°: 675; SEC ID N°: 681; SEC ID N°: 683; SEC ID N°: 684; SEC ID N°: 685; SEC ID N°: 690; SEC ID N°: 694; SEC ID N°: 700; SEC ID N°: 705; SEC ID N°: 706; SEC ID N°: 709; SEC ID N°: 713; SEC ID N°: 715; SEC ID N°: 720; SEC ID N°: 721; SEC ID N°: 725;

65

5 SEC ID Nº: 731; SEC ID Nº: 737; SEC ID Nº: 738; SEC ID Nº: 739; SEC ID Nº: 742; SEC ID Nº: 743; SEC ID Nº: 744; SEC ID Nº: 746; SEC ID Nº: 750; SEC ID Nº: 753; SEC ID Nº: 757; SEC ID Nº: 758; SEC ID Nº: 76 1; SEC ID Nº: 766; SEC ID Nº: 769; SEC ID Nº: 772; SEC ID Nº: 774; SEC ID Nº: 775; SEC ID Nº: 780; SEC ID Nº: 781; SEC ID Nº: 782; SEC ID Nº: 783; SEC ID Nº: 784; SEC ID Nº: 787; SEC ID Nº: 793; SEC ID Nº: 794; SEC ID Nº: 799; SEC ID Nº: 800; SEC ID Nº: 807; SEC ID Nº: 812; SEC ID Nº: 816; SEC ID Nº: 817; SEC ID Nº: 819; SEC ID Nº: 820; SEC ID Nº: 821; SEC ID Nº: 824; SEC ID Nº: 8255; SEC ID Nº: 827; SEC ID Nº: 828; SEC ID Nº: 829; SEC ID Nº: 830; SEC ID Nº: 835; SEC ID Nº: 836; SEC ID Nº: 842; SEC ID Nº: 846; SEC ID Nº: 847; SEC ID Nº: 848; SEC ID Nº: 849; SEC ID Nº: 850; SEC ID Nº: 853; SEC ID Nº: 858; SEC ID Nº: 862; SEC ID Nº: 863; SEC ID Nº: 865; SEC ID Nº: 866; SEC ID Nº: 870; SEC ID Nº: 872; SEC ID Nº: 875; SEC ID Nº: 877; SEC ID Nº: 878; SEC ID Nº: 10 879; SEC ID Nº: 880; SEC ID Nº: 88 1; SEC ID Nº: 892; SEC ID Nº: 894; SEC ID Nº: 896; SEC ID Nº: 897; SEC ID Nº: 899; SEC ID Nº: 909; SEC ID Nº: 910; SEC ID Nº: 913; SEC ID Nº: 917; SEC ID Nº: 919; SEC ID Nº: 921 y SEC ID Nº: 925.

15 **[0061]** La Tabla II proporciona la correlación de NCR y el  $pl > 8$  de los péptidos catiónicos anteriormente definidos:

**TABLA II**

SEC ID Nº:	Péptido	pl
SEC ID Nº: 469	NCR006	8,50
SEC ID Nº: 474	NCR011	8,85
SEC ID Nº: 480	NCR017	8,20
SEC ID Nº: 483	NCR020	9,56
SEC ID Nº: 484	NCR021	9,30
SEC ID Nº: 485	NCR022	9,27
SEC ID Nº: 486	NCR023	8,33
SEC ID Nº: 489	NCR026	8,46
SEC ID Nº: 490	NCR027	8,75
SEC ID Nº: 492	NCR029	8,44
SEC ID Nº: 493	NCR030	10,37
SEC ID Nº: 494	NCR031	8,34
SEC ID Nº: 495	NCR032	9,62
SEC ID Nº: 496	NCR033	8,92
SEC ID Nº: 497	NCR034	8,92
SEC ID Nº: 498	NCR035	9,42
SEC ID Nº: 499	NCR036	9,13
SEC ID Nº: 500	NCR037	9,25
SEC ID Nº: 501	NCR038	8,87
SEC ID Nº: 502	NCR039	9,22
SEC ID Nº: 503	NCR040	8,54
SEC ID Nº: 504	NCR041	9,22
SEC ID Nº: 505	NCR042	9,45
SEC ID Nº: 506	NCR043	9,20
SEC ID Nº: 507	NCR044	10,32
SEC ID Nº: 508	NCR045	9,39
SEC ID Nº: 509	NCR046	9,21
SEC ID Nº: 510	NCR047	9,50
SEC ID Nº: 511	NCR048	8,53
SEC ID Nº: 512	NCR049	8,51
SEC ID Nº: 513	NCR050	9,13
SEC ID Nº: 515	NCR052	9,13
SEC ID Nº: 516	NCR053	8,67
SEC ID Nº: 518	NCR055	9,21
SEC ID Nº: 520	NCR057	8,43
SEC ID Nº: 523	NCR060	8,66
SEC ID Nº: 524	NCR061	8,20
SEC ID Nº: 530	NCR067	9,10
SEC ID Nº: 531	NCR068	8,49
SEC ID Nº: 532	NCR069	9,10
SEC ID Nº: 533	NCR070	8,18

## ES 2 528 141 T3

<b>SEC ID Nº:</b>	<b>Péptido</b>	<b>pI</b>
SEC ID Nº: 534	NCR071	8,29
SEC ID Nº: 536	NCR073	8,85
SEC ID Nº: 538	NCR075	8,34
SEC ID Nº: 541	NCR078	8,40
SEC ID Nº: 543	NCR080	9,10
SEC ID Nº: 544	NCR081	8,51
SEC ID Nº: 546	NCR083	8,49
SEC ID Nº: 549	NCR086	8,87
SEC ID Nº: 554	NCR091	9,15
SEC ID Nº: 555	NCR092	8,18
SEC ID Nº: 556	NCR093	9,33
SEC ID Nº: 561	NCR098	9,24
SEC ID Nº: 563	NCR100	8,56
SEC ID Nº: 564	NCR101	9,46
SEC ID Nº: 565	NCR102	9,10
SEC ID Nº: 566	NCR103	8,30
SEC ID Nº: 567	NCR104	8,95
SEC ID Nº: 569	NCR106	9,00
SEC ID Nº: 573	NCR110	8,53
SEC ID Nº: 582	NCR119	9,30
SEC ID Nº: 583	NCR120	8,40
SEC ID Nº: 593	NCR130	9,62
SEC ID Nº: 596	NCR133	9,13
SEC ID Nº: 597	NCR134	8,36
SEC ID Nº: 598	NCR135	8,88
SEC ID Nº: 599	NCR136	8,85
SEC ID Nº: 600	NCR137	9,70
SEC ID Nº: 606	NCR143	9,38
SEC ID Nº: 610	NCR147	9,76
SEC ID Nº: 611	NCR148	9,14
SEC ID Nº: 613	NCR150	8,34
SEC ID Nº: 618	NCR155	9,44
SEC ID Nº: 620	NCR157	8,27
SEC ID Nº: 622	NCR159	8,66
SEC ID Nº: 623	NCR160	8,65
SEC ID Nº: 632	NCR169	8,45
SEC ID Nº: 633	NCR170	9,18
SEC ID Nº: 634	NCR171	8,62
SEC ID Nº: 635	NCR172	8,65
SEC ID Nº: 636	NCR173	8,88
SEC ID Nº: 639	NCR176	8,65
SEC ID Nº: 642	NCR179	9,79
SEC ID Nº: 644	NCR181	9,51
SEC ID Nº: 646	NCR183	10,10
SEC ID Nº: 647	NCR184	9,56
SEC ID Nº: 651	NCR188	8,52
SEC ID Nº: 652	NCR189	9,15
SEC ID Nº: 655	NCR192	9,70
SEC ID Nº: 658	NCR195	8,61
SEC ID Nº: 659	NCR196	8,63
SEC ID Nº: 662	NCR199	8,20
SEC ID Nº: 663	NCR200	8,31
SEC ID Nº: 670	NCR207	9,70
SEC ID Nº: 675	NCR212	9,04
SEC ID Nº: 681	NCR219	8,28
SEC ID Nº: 683	NCR221	8,32



## ES 2 528 141 T3

<b>SEC ID Nº:</b>	<b>Péptido</b>	<b>pI</b>
SEC ID Nº: 684	NCR222	8,37
SEC ID Nº: 685	NCR223	8,32
SEC ID Nº: 690	NCR228	8,66
SEC ID Nº: 694	NCR232	8,92
SEC ID Nº: 700	NCR238	9,24
SEC ID Nº: 705	NCR246	9,07
SEC ID Nº: 706	NCR247	10,15
SEC ID Nº: 709	NCR250	9,22
SEC ID Nº: 713	NCR254	8,28
SEC ID Nº: 715	NCR256	8,69
SEC ID Nº: 720	NCR262	8,58
SEC ID Nº: 721	NCR263	8,37
SEC ID Nº: 725	NCR267	8,26
SEC ID Nº: 731	NCR273	9,34
SEC ID Nº: 737	NCR279	8,51
SEC ID Nº: 738	NCR280	9,80
SEC ID Nº: 739	NCR281	8,53
SEC ID Nº: 742	NCR284	8,92
SEC ID Nº: 743	NCR285	8,27
SEC ID Nº: 744	NCR286	8,66
SEC ID Nº: 746	NCR288	8,29
SEC ID Nº: 750	NCR292	9,03
SEC ID Nº: 753	NCR295	8,40
SEC ID Nº: 757	NCR299	8,57
SEC ID Nº: 758	NCR300	9,56
SEC ID Nº: 761	NCR303	9,34
SEC ID Nº: 766	NCR308	8,77
SEC ID Nº: 769	NCR311	8,51
SEC ID Nº: 772	NCR314	8,87
SEC ID Nº: 774	NCR316	8,76
SEC ID Nº: 775	NCR317	9,13
SEC ID Nº: 780	NCR322	8,58
SEC ID Nº: 781	NCR323	8,94
SEC ID Nº: 782	NCR324	9,50
SEC ID Nº: 783	NCR325	8,64
SEC ID Nº: 784	NCR326	8,64
SEC ID Nº: 787	NCR329	8,89
SEC ID Nº: 793	NCR335	11,22
SEC ID Nº: 794	NCR336	8,92
SEC ID Nº: 799	NCR341	8,52
SEC ID Nº: 800	NCR342	9,39
SEC ID Nº: 807	NCR349	8,96
SEC ID Nº: 812	NCR354	8,52
SEC ID Nº: 816	NCR358	9,50
SEC ID Nº: 817	NCR359	9,27
SEC ID Nº: 819	NCR361	8,85
SEC ID Nº: 820	NCR362	9,24
SEC ID Nº: 821	NCR363	8,26
SEC ID Nº: 824	NCR366	8,20
SEC ID Nº: 825	NCR367	8,51
SEC ID Nº: 827	NCR369	8,52
SEC ID Nº: 828	NCR370	8,29
SEC ID Nº: 829	NCR371	9,28
SEC ID Nº: 830	NCR372	8,28
SEC ID Nº: 835	NCR377	9,44
SEC ID Nº: 836	NCR378	8,52

SEC ID Nº:	Péptido	pI
SEC ID Nº: 842	NCR384	8,97
SEC ID Nº: 846	NCR388	8,98
SEC ID Nº: 847	NCR389	9,39
SEC ID Nº: 848	NCR390	8,08
SEC ID Nº: 849	NCR391	8,41
SEC ID Nº: 850	NCR392	8,53
SEC ID Nº: 853	NCR395	8,85
SEC ID Nº: 858	NCR400	8,29
SEC ID Nº: 862	NCR404	8,18
SEC ID Nº: 863	NCR405	9,18
SEC ID Nº: 865	NCR407	9,05
SEC ID Nº: 866	NCR408	9,72
SEC ID Nº: 870	NCR412	8,87
SEC ID Nº: 872	NCR414	8,02
SEC ID Nº: 875	NCR417	8,77
SEC ID Nº: 877	NCR419	8,53
SEC ID Nº: 878	NCR420	8,80
SEC ID Nº: 879	NCR421	9,13
SEC ID Nº: 880	NCR422	8,54
SEC ID Nº: 881	NCR423	8,29
SEC ID Nº: 892	NCR434	8,18
SEC ID Nº: 894	NCR436	9,31
SEC ID Nº: 896	NCR438	8,95
SEC ID Nº: 897	NCR439	8,49
SEC ID Nº: 899	NCR441	8,01
SEC ID Nº: 909	NCR451	9,96
SEC ID Nº: 910	NCR452	8,79
SEC ID Nº: 913	NCR455	8,64
SEC ID Nº: 917	NCR459	8,20
SEC ID Nº: 919	NCR461	9,39
SEC ID Nº: 921	NCR463	8,76
SEC ID Nº: 925	NCR467	8,27

**[0062]** En una opción más ventajosa dichos péptidos catiónicos anteriormente definidos se seleccionan de la lista que consiste en: SEC ID Nº: 706 (NCR 247), SEC ID Nº: 498 (NCR 035), SEC ID Nº: 518 (NCR 055), SEC ID Nº: 520 (NCR 57).

5

**[0063]** Los ejemplos 3-5 muestran que los péptidos catiónicos son potentes péptidos antibióticos y la figura 1 muestra que tienen una actividad antibiótica rápida.

**[0064]** De hecho, a una concentración de 10  $\mu\text{M}$  en 3 horas, los péptidos de la invención pueden erradicar bacterias tales como *Sinorhizobium meliloti* mientras que la tetraciclina y la kanamicina que son antibióticos bien conocidos, no pueden erradicar las bacterias sensibles en 3 horas a dosis iguales a o diez veces mayores que las dosis del péptido de la invención.

10

**[0065]** En una opción más ventajosa dichos péptidos aniónicos se seleccionan de la lista que consiste en SEC ID Nº: 464; SEC ID Nº: 465; SEC ID Nº: 467; SEC ID Nº: 468; SEC ID Nº: 470; SEC ID Nº: 471; SEC ID Nº: 472; SEC ID Nº: 476; SEC ID Nº: 477; SEC ID Nº: 478; SEC ID Nº: 479; SEC ID Nº: 481; SEC ID Nº: 482; SEC ID Nº: 487; SEC ID Nº: 488; SEC ID Nº: 514; SEC ID Nº: 521; SEC ID Nº: 522; SEC ID Nº: 526; SEC ID Nº: 528; SEC ID Nº: 529; SEC ID Nº: 537; SEC ID Nº: 539; SEC ID Nº: 545; SEC ID Nº: 550; SEC ID Nº: 551; SEC ID Nº: 552; SEC ID Nº: 558; SEC ID Nº: 562; SEC ID Nº: 568; SEC ID Nº: 571; SEC ID Nº: 574; SEC ID Nº: 575; SEC ID Nº: 576; SEC ID Nº: 577; SEC ID Nº: 580; SEC ID Nº: 586; SEC ID Nº: 588; SEC ID Nº: 590; SEC ID Nº: 592; SEC ID Nº: 595; SEC ID Nº: 602; SEC ID Nº: 603; SEC ID Nº: 604; SEC ID Nº: 605; SEC ID Nº: 608; SEC ID Nº: 614; SEC ID Nº: 615; SEC ID Nº: 616; SEC ID Nº: 617; SEC ID Nº: 619; SEC ID Nº: 621; SEC ID Nº: 625; SEC ID Nº: 626; SEC ID Nº: 627; SEC ID Nº: 629; SEC ID Nº: 630; SEC ID Nº: 631; SEC ID Nº: 640; SEC ID Nº: 641; SEC ID Nº: 643; SEC ID Nº: 648; SEC ID Nº: 650; SEC ID Nº: 654; SEC ID Nº: 656; SEC ID Nº: 657; SEC ID Nº: 666; SEC ID Nº: 667; SEC ID Nº: 672; SEC ID Nº: 673; SEC ID Nº: 674; SEC ID Nº: 677; SEC ID Nº: 678; SEC ID Nº: 679; SEC ID Nº: 680; SEC ID Nº: 682; SEC ID Nº: 686; SEC ID Nº: 687; SEC ID Nº: 688; SEC ID Nº: 693; SEC ID Nº: 696; SEC ID Nº: 697; SEC ID Nº: 702; SEC ID Nº: 704; SEC ID Nº: 711; SEC ID Nº: 719; SEC ID Nº: 722; SEC ID Nº: 728; SEC

25

5 ID Nº: 729; SEC ID Nº: 732; SEC ID Nº: 733; SEC ID Nº: 735; SEC ID Nº: 736; SEC ID Nº: 741; SEC ID Nº: 745;  
 SEC ID Nº: 747; SEC ID Nº: 748; SEC ID Nº: 749; SEC ID Nº: 752; SEC ID Nº: 754; SEC ID Nº: 759; SEC ID Nº:  
 760; SEC ID Nº: 762; SEC ID Nº: 763; SEC ID Nº: 767; SEC ID Nº: 768; SEC ID Nº: 770; SEC ID Nº: 771; SEC ID  
 10 Nº: 773; SEC ID Nº: 777; SEC ID Nº: 778; SEC ID Nº: 786; SEC ID Nº: 792; SEC ID Nº: 795; SEC ID Nº: 796; SEC  
 ID Nº: 797; SEC ID Nº: 803; SEC ID Nº: 805; SEC ID Nº: 808; SEC ID Nº: 810 SEC ID Nº: 811; SEC ID Nº: 813; SEC  
 ID Nº: 814; SEC ID Nº: 815; SEC ID Nº: 818; SEC ID Nº: 822; SEC ID Nº: 823; SEC ID Nº: 826; SEC ID Nº: 831;  
 SEC ID Nº: 834; SEC ID Nº: 837; SEC ID Nº: 839; SEC ID Nº: 840; SEC ID Nº: 841; SEC ID Nº: 845; SEC ID Nº:  
 851; SEC ID Nº: 852; SEC ID Nº: 854; SEC ID Nº: 855; SEC ID Nº: 856; SEC ID Nº: 857; SEC ID Nº: 859; SEC ID  
 Nº: 860; SEC ID Nº: 861; SEC ID Nº: 868; SEC ID Nº: 873; SEC ID Nº: 876; SEC ID Nº: 882; SEC ID Nº: 883; SEC  
 10 ID Nº: 884; SEC ID Nº: 887; SEC ID Nº: 889; SEC ID Nº: 891; SEC ID Nº: 893; SEC ID Nº: 895; SEC ID Nº: 901;  
 SEC ID Nº: 902; SEC ID Nº: 903; SEC ID Nº: 904; SEC ID Nº: 907; SEC ID Nº: 908; SEC ID Nº: 912; SEC ID Nº:  
 915; SEC ID Nº: 922 y SEC ID Nº: 924.

15 **[0066]** La Tabla III proporciona la correlación de NCR y el pl <6 de los péptidos aniónicos anteriormente definidos:

**TABLA III**

SEC ID Nº:	PÉPTIDO	pl
SEC ID Nº: 464	NCR001	5,01
SEC ID Nº: 465	NCR002	4,29
SEC ID Nº: 467	NCR004	5,66
SEC ID Nº: 468	NCR005	5,38
SEC ID Nº: 470	NCR007	4,97
SEC ID Nº: 471	NCR008	5,15
SEC ID Nº: 472	NCR009	4,36
SEC ID Nº: 476	NCR013	5,61
SEC ID Nº: 477	NCR014	4,78
SEC ID Nº: 478	NCR015	5,39
SEC ID Nº: 479	NCR016	4,71
SEC ID Nº: 481	NCR018	4,68
SEC ID Nº: 482	NCR019	4,45
SEC ID Nº: 487	NCR024	4,03
SEC ID Nº: 488	NCR025	4,59
SEC ID Nº: 514	NCR051	4,14
SEC ID Nº: 521	NCR058	4,53
SEC ID Nº: 522	NCR059	4,52
SEC ID Nº: 526	NCR063	4,52
SEC ID Nº: 528	NCR065	5,43
SEC ID Nº: 529	NCR066	3,21
SEC ID Nº: 537	NCR074	4,51
SEC ID Nº: 539	NCR076	4,86
SEC ID Nº: 545	NCR082	4,63
SEC ID Nº: 550	NCR087	4,13
SEC ID Nº: 551	NCR088	4,23
SEC ID Nº: 552	NCR089	5,68
SEC ID Nº: 558	NCR095	3,62
SEC ID Nº: 562	NCR099	5,84
SEC ID Nº: 568	NCR105	5,39
SEC ID Nº: 571	NCR108	4,70
SEC ID Nº: 574	NCR111	5,40
SEC ID Nº: 575	NCR112	4,71
SEC ID Nº: 576	NCR113	5,00
SEC ID Nº: 577	NCR114	4,40
SEC ID Nº: 580	NCR117	4,52
SEC ID Nº: 586	NCR123	3,87
SEC ID Nº: 588	NCR125	5,29
SEC ID Nº: 590	NCR127	4,45

## ES 2 528 141 T3

<b>SEC ID Nº:</b>	<b>PÉPTIDO</b>	<b>pl</b>
SEC ID Nº: 592	NCR129	4,44
SEC ID Nº: 595	NCR132	4,55
SEC ID Nº: 602	NCR139	4,38
SEC ID Nº: 603	NCR140	4,39
SEC ID Nº: 604	NCR141	4,36
SEC ID Nº: 605	NCR142	3,82
SEC ID Nº: 608	NCR145	4,89
SEC ID Nº: 614	NCR151	3,21
SEC ID Nº: 615	NCR152	5,00
SEC ID Nº: 616	NCR153	3,96
SEC ID Nº: 617	NCR154	4,39
SEC ID Nº: 619	NCR156	4,23
SEC ID Nº: 621	NCR158	3,50
SEC ID Nº: 625	NCR162	3,71
SEC ID Nº: 626	NCR163	4,70
SEC ID Nº: 627	NCR164	3,90
SEC ID Nº: 629	NCR166	4,94
SEC ID Nº: 630	NCR167	3,71
SEC ID Nº: 631	NCR168	3,61
SEC ID Nº: 640	NCR177	4,56
SEC ID Nº: 641	NCR178	5,38
SEC ID Nº: 643	NCR180	4,63
SEC ID Nº: 648	NCR185	4,90
SEC ID Nº: 650	NCR187	4,07
SEC ID Nº: 654	NCR191	3,84
SEC ID Nº: 656	NCR193	4,78
SEC ID Nº: 657	NCR194	5,79
SEC ID Nº: 666	NCR203	4,64
SEC ID Nº: 667	NCR204	4,66
SEC ID Nº: 672	NCR209	4,50
SEC ID Nº: 673	NCR210	4,44
SEC ID Nº: 674	NCR211	5,45
SEC ID Nº: 677	NCR214	3,81
SEC ID Nº: 678	NCR215	3,97
SEC ID Nº: 679	NCR216	4,03
SEC ID Nº: 680	NCR217	5,48
SEC ID Nº: 682	NCR220	5,30
SEC ID Nº: 686	NCR224	4,65
SEC ID Nº: 687	NCR225	4,86
SEC ID Nº: 688	NCR226	3,51
SEC ID Nº: 693	NCR231	5,00
SEC ID Nº: 696	NCR234	4,26
SEC ID Nº: 697	NCR235	4,53
SEC ID Nº: 702	NCR242	4,51
SEC ID Nº: 704	NCR245	4,66
SEC ID Nº: 711	NCR252	4,45
SEC ID Nº: 719	NCR261	5,54
SEC ID Nº: 722	NCR264	5,65
SEC ID Nº: 728	NCR270	5,36
SEC ID Nº: 729	NCR271	5,13
SEC ID Nº: 732	NCR274	4,14
SEC ID Nº: 733	NCR275	4,60
SEC ID Nº: 735	NCR277	4,13
SEC ID Nº: 736	NCR278	3,96
SEC ID Nº: 741	NCR283	4,94

## ES 2 528 141 T3

<b>SEC ID Nº:</b>	<b>PÉPTIDO</b>	<b>pl</b>
SEC ID Nº: 745	NCR287	3,41
SEC ID Nº: 747	NCR289	4,30
SEC ID Nº: 748	NCR290	4,78
SEC ID Nº: 749	NCR291	4,50
SEC ID Nº: 752	NCR294	4,72
SEC ID Nº: 754	NCR296	4,13
SEC ID Nº: 759	NCR301	4,36
SEC ID Nº: 760	NCR302	4,34
SEC ID Nº: 762	NCR304	5,66
SEC ID Nº: 763	NCR305	4,88
SEC ID Nº: 767	NCR309	5,37
SEC ID Nº: 768	NCR310	4,35
SEC ID Nº: 770	NCR312	4,84
SEC ID Nº: 771	NCR313	4,95
SEC ID Nº: 773	NCR315	3,98
SEC ID Nº: 777	NCR319	4,96
SEC ID Nº: 778	NCR320	4,80
SEC ID Nº: 786	NCR328	5,62
SEC ID Nº: 792	NCR334	5,62
SEC ID Nº: 795	NCR337	5,02
SEC ID Nº: 796	NCR338	4,52
SEC ID Nº: 797	NCR339	4,65
SEC ID Nº: 803	NCR345	4,57
SEC ID Nº: 805	NCR347	3,65
SEC ID Nº: 808	NCR350	4,72
SEC ID Nº: 810	NCR352	4,63
SEC ID Nº: 811	NCR353	3,73
SEC ID Nº: 813	NCR355	3,57
SEC ID Nº: 814	NCR356	4,26
SEC ID Nº: 815	NCR357	4,86
SEC ID Nº: 818	NCR360	4,92
SEC ID Nº: 822	NCR364	5,57
SEC ID Nº: 823	NCR365	5,03
SEC ID Nº: 826	NCR368	4,13
SEC ID Nº: 831	NCR373	4,83
SEC ID Nº: 834	NCR376	4,49
SEC ID Nº: 837	NCR379	5,41
SEC ID Nº: 839	NCR381	4,72
SEC ID Nº: 840	NCR382	5,41
SEC ID Nº: 841	NCR383	3,89
SEC ID Nº: 845	NCR387	4,43
SEC ID Nº: 851	NCR393	5,88
SEC ID Nº: 852	NCR394	4,57
SEC ID Nº: 854	NCR396	3,61
SEC ID Nº: 855	NCR397	3,44
SEC ID Nº: 856	NCR398	3,69
SEC ID Nº: 857	NCR399	3,58
SEC ID Nº: 859	NCR401	4,02
SEC ID Nº: 860	NCR402	3,94
SEC ID Nº: 861	NCR403	4,14
SEC ID Nº: 868	NCR410	4,81
SEC ID Nº: 873	NCR415	4,56
SEC ID Nº: 876	NCR418	4,93
SEC ID Nº: 882	NCR424	4,13
SEC ID Nº: 883	NCR425	4,12
SEC ID Nº: 884	NCR426	4,74

SEC ID Nº:	PÉPTIDO	pl
SEC ID Nº: 887	NCR429	3,92
SEC ID Nº: 889	NCR431	5,46
SEC ID Nº: 891	NCR433	4,20
SEC ID Nº: 893	NCR435	4,56
SEC ID Nº: 895	NCR437	4,93
SEC ID Nº: 901	NCR443	5,76
SEC ID Nº: 902	NCR444	4,65
SEC ID Nº: 903	NCR445	4,31
SEC ID Nº: 904	NCR446	5,49
SEC ID Nº: 907	NCR449	4,83
SEC ID Nº: 908	NCR450	3,68
SEC ID Nº: 912	NCR454	4,53
SEC ID Nº: 915	NCR457	4,14
SEC ID Nº: 922	NCR464	3,82
SEC ID Nº: 924	NCR466	4,70

**[0067]** En una opción más ventajosa dichos péptidos aniónicos anteriormente definidos se seleccionan de la lista que consiste en: SEC ID Nº: 686 (NCR 224), SEC ID Nº: 697 (NCR 235), SEC ID Nº: 514 (NCR 051), SEC ID Nº: 464 (NCR 001).

5

**[0068]** Los ejemplos 3 y 4 muestran que los péptidos aniónicos son péptidos antibióticos potenciales.

**[0069]** En una opción más ventajosa dichos péptidos neutros se seleccionan de la lista que consiste en:

10 SEC ID Nº: 466; SEC ID Nº: 473; SEC ID Nº: 475; SEC ID Nº: 491; SEC ID Nº: 517; SEC ID Nº: 519; SEC ID Nº:  
 525; SEC ID Nº: 527; SEC ID Nº: 535; SEC ID Nº: 540; SEC ID Nº: 542; SEC ID Nº: 547; SEC ID Nº: 548; SEC  
 ID Nº: 553; SEC ID Nº: 557; SEC ID Nº: 559; SEC ID Nº: 560; SEC ID Nº: 570; SEC ID Nº: 572; SEC ID Nº: 578;  
 SEC ID Nº: 579; SEC ID Nº: 581; SEC ID Nº: 584; SEC ID Nº: 585; SEC ID Nº: 587; SEC ID Nº: 589; SEC ID Nº:  
 15 591; SEC ID Nº: 594; SEC ID Nº: 601; SEC ID Nº: 607; SEC ID Nº: 609; SEC ID Nº: 612; SEC ID Nº: 624; SEC  
 ID Nº: 628; SEC ID Nº: 637; SEC ID Nº: 638; SEC ID Nº: 645; SEC ID Nº: 649; SEC ID Nº: 653; SEC ID Nº: 660;  
 SEC ID Nº: 661; SEC ID Nº: 664; SEC ID Nº: 665; SEC ID Nº: 668; SEC ID Nº: 669; SEC ID Nº: 671; SEC ID Nº:  
 676; SEC ID Nº: 689; SEC ID Nº: 69 1; SEC ID Nº: 692; SEC ID Nº: 695; SEC ID Nº: 698; SEC ID Nº: 699; SEC  
 ID Nº: 701; SEC ID Nº: 703; SEC ID Nº: 707; SEC ID Nº: 708; SEC ID Nº: 710; SEC ID Nº: 712; SEC ID Nº: 714;  
 SEC ID Nº: 716; SEC ID Nº: 717; SEC ID Nº: 718; SEC ID Nº: 723; SEC ID Nº: 724; SEC ID Nº: 726; SEC ID Nº:  
 20 727; SEC ID Nº: 730; SEC ID Nº: 734; SEC ID Nº: 740; SEC ID Nº: 751; SEC ID Nº: 755; SEC ID Nº: 756; SEC  
 ID Nº: 764; SEC ID Nº: 765; SEC ID Nº: 776; SEC ID Nº: 779; SEC ID Nº: 785; SEC ID Nº: 788; SEC ID Nº: 789;  
 SEC ID Nº: 790; SEC ID Nº: 791; SEC ID Nº: 798; SEC ID Nº: 801; SEC ID Nº: 802; SEC ID Nº: 804; SEC ID Nº:  
 806; SEC ID Nº: 809; SEC ID Nº: 832; SEC ID Nº: 833; SEC ID Nº: 838; SEC ID Nº: 843; SEC ID Nº: 844; SEC  
 ID Nº: 864; SEC ID Nº: 867; SEC ID Nº: 869; SEC ID Nº: 871; SEC ID Nº: 874; SEC ID Nº: 885; SEC ID Nº: 886;  
 25 SEC ID Nº: 888; SEC ID Nº: 890; SEC ID Nº: 898; SEC ID Nº: 900; SEC ID Nº: 905; SEC ID Nº: 906; SEC ID Nº:  
 911 SEC ID Nº: 914; SEC ID Nº: 916; SEC ID Nº: 918; SEC ID Nº: 920 y SEC ID Nº: 923.

25

**[0070]** La Tabla IV proporciona la correlación de NCR y el  $6 \leq pl \leq 8$  de los péptidos neutros anteriormente definidos:

30

**TABLA IV**

SEC ID Nº:	PÉPTIDO	pl
SEC ID Nº: 466	NCR003	7,21
SEC ID Nº: 473	NCR010	6,25
SEC ID Nº: 475	NCR012	6,25
SEC ID Nº: 491	NCR028	6,01
SEC ID Nº: 517	NCR054	6,50
SEC ID Nº: 519	NCR056	7,17
SEC ID Nº: 525	NCR062	7,78
SEC ID Nº: 527	NCR064	6,95
SEC ID Nº: 535	NCR072	6,10
SEC ID Nº: 540	NCR077	7,79
SEC ID Nº: 542	NCR079	6,77
SEC ID Nº: 547	NCR084	6,71

## ES 2 528 141 T3

<b>SEC ID Nº:</b>	<b>PÉPTIDO</b>	<b>pl</b>
SEC ID Nº: 548	NCR085	6,03
SEC ID Nº: 553	NCR090	6,66
SEC ID Nº: 557	NCR094	6,21
SEC ID Nº: 559	NCR096	6,01
SEC ID Nº: 560	NCR097	7,86
SEC ID Nº: 570	NCR107	6,34
SEC ID Nº: 572	NCR109	7,88
SEC ID Nº: 578	NCR115	7,53
SEC ID Nº: 579	NCR116	6,05
SEC ID Nº: 581	NCR118	7,89
SEC ID Nº: 584	NCR121	6,71
SEC ID Nº: 585	NCR122	6,42
SEC ID Nº: 587	NCR124	6,92
SEC ID Nº: 589	NCR126	6,56
SEC ID Nº: 591	NCR128	7,01
SEC ID Nº: 594	NCR131	6,97
SEC ID Nº: 601	NCR138	6,13
SEC ID Nº: 607	NCR144	6,92
SEC ID Nº: 609	NCR146	7,86
SEC ID Nº: 612	NCR149	7,80
SEC ID Nº: 624	NCR161	7,96
SEC ID Nº: 628	NCR165	7,85
SEC ID Nº: 637	NCR174	6,02
SEC ID Nº: 638	NCR175	6,97
SEC ID Nº: 645	NCR182	6,11
SEC ID Nº: 649	NCR186	6,23
SEC ID Nº: 653	NCR190	6,87
SEC ID Nº: 660	NCR197	7,73
SEC ID Nº: 661	NCR198	6,13
SEC ID Nº: 664	NCR201	6,74
SEC ID Nº: 665	NCR202	7,11
SEC ID Nº: 668	NCR205	7,63
SEC ID Nº: 669	NCR206	6,25
SEC ID Nº: 671	NCR208	7,76
SEC ID Nº: 676	NCR213	6,25
SEC ID Nº: 689	NCR227	6,36
SEC ID Nº: 691	NCR229	6,55
SEC ID Nº: 692	NCR230	6,11
SEC ID Nº: 695	NCR233	7,96
SEC ID Nº: 698	NCR236	7,72
SEC ID Nº: 699	NCR237	6,71
SEC ID Nº: 701	NCR239	6,94
SEC ID Nº: 703	NCR243	6,88
SEC ID Nº: 707	NCR248	7,62
SEC ID Nº: 708	NCR249	6,03
SEC ID Nº: 710	NCR251	6,27
SEC ID Nº: 712	NCR253	6,88
SEC ID Nº: 714	NCR255	7,20
SEC ID Nº: 716	NCR258	6,15
SEC ID Nº: 717	NCR259	7,65
SEC ID Nº: 718	NCR260	6,89
SEC ID Nº: 723	NCR265	6,71
SEC ID Nº: 724	NCR266	7,79

SEC ID Nº:	PÉPTIDO	pl
SEC ID Nº: 726	NCR268	7,10
SEC ID Nº: 727	NCR269	6,71
SEC ID Nº: 730	NCR272	6,12
SEC ID Nº: 734	NCR276	7,05
SEC ID Nº: 740	NCR282	7,77
SEC ID Nº: 751	NCR293	6,87
SEC ID Nº: 755	NCR297	7,77
SEC ID Nº: 756	NCR298	7,75
SEC ID Nº: 764	NCR306	6,04
SEC ID Nº: 765	NCR307	6,26
SEC ID Nº: 776	NCR318	7,89
SEC ID Nº: 779	NCR321	7,86
SEC ID Nº: 785	NCR327	6,88
SEC ID Nº: 788	NCR330	6,09
SEC ID Nº: 789	NCR331	7,96
SEC ID Nº: 790	NCR332	7,86
SEC ID Nº: 791	NCR333	6,40
SEC ID Nº: 798	NCR340	7,88
SEC ID Nº: 801	NCR343	6,35
SEC ID Nº: 802	NCR344	7,79
SEC ID Nº: 804	NCR346	7,75
SEC ID Nº: 806	NCR348	7,75
SEC ID Nº: 809	NCR351	7,76
SEC ID Nº: 832	NCR374	7,77
SEC ID Nº: 833	NCR375	7,72
SEC ID Nº: 838	NCR380	6,29
SEC ID Nº: 843	NCR385	7,76
SEC ID Nº: 844	NCR386	6,88
SEC ID Nº: 864	NCR406	6,31
SEC ID Nº: 867	NCR409	7,61
SEC ID Nº: 869	NCR411	7,14
SEC ID Nº: 871	NCR413	6,88
SEC ID Nº: 874	NCR416	7,64
SEC ID Nº: 885	NCR427	7,61
SEC ID Nº: 886	NCR428	7,70
SEC ID Nº: 888	NCR430	7,73
SEC ID Nº: 890	NCR432	7,75
SEC ID Nº: 898	NCR440	6,23
SEC ID Nº: 900	NCR442	7,15
SEC ID Nº: 905	NCR447	6,26
SEC ID Nº: 906	NCR448	7,79
SEC ID Nº: 911	NCR453	7,78
SEC ID Nº: 914	NCR456	7,71
SEC ID Nº: 916	NCR458	7,64
SEC ID Nº: 918	NCR460	6,54
SEC ID Nº: 920	NCR462	7,64
SEC ID Nº: 923	NCR465	7,61

**[0071]** En una opción más ventajosa, dichos péptidos neutros anteriormente definidos se seleccionan de la lista que consiste en: SEC ID Nº: 547 (NCR 084), SEC ID Nº: 691 (NCR 229).

5 **[0072]** En una opción más ventajosa, la presente invención se refiere al uso de péptidos como se ha definido anteriormente, en el que dichos péptidos son activos contra bacterias tanto Gram negativas como Gram positivas.

**[0073]** Antibióticos tales como polimixina B son activos contra bacterias Gram negativas limitando de este modo su uso.



**[0074]** Los péptidos de la invención son activos contra Gram negativas y Gram positivas como se demuestra por el ejemplo 5 (en el resto de la memoria descriptiva, polimixina o polimixina B representan el mismo compuesto).

**[0075]** Además, como puede verse a partir del ejemplo 7 y el ejemplo 8, los péptidos de la invención no tienen efectos adversos en células de mamíferos y en plantas, respectivamente.

**[0076]** En una opción más ventajosa, dichos péptidos anteriormente definidos son activos a un intervalo de concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 µg/ml, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 µg/ml, en particular de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 µg/ml.

**[0077]** Por debajo de 1 µg/ml, la concentración es demasiado baja para producir un efecto.

**[0078]** Por encima de 100 µg/ml, la concentración es demasiado alta y puede conducir a efectos adversos.

**[0079]** Como puede mostrarse por el ejemplo 3, los péptidos de la invención son activos a dosis bajas tales como 50 µg/ml y el ejemplo 4B muestra que los péptidos de la invención presentan una actividad mayor que la de la polimixina.

**[0080]** En una opción más ventajosa, los péptidos de la invención están activos a dosis de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 µg/ml.

**[0081]** En una opción preferida, los péptidos de la invención son activos a dosis de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 µg/ml.

**[0082]** En una opción más ventajosa, los péptidos de la invención son insensibles o débilmente sensibles a la sal fisiológica (2 mM) de cationes divalentes tales como Mg<sup>++</sup> o Ca<sup>++</sup>. La sensibilidad hacia Mg<sup>++</sup> o Ca<sup>++</sup> podría compensarse por la adición de EDTA a una concentración equimolar.

**[0083]** En una opción más ventajosa, la presente invención se refiere al uso de péptidos anteriormente definidos, en el que el número de unidades formadoras de colonias de bacterias cayó de 3 a 9 órdenes de magnitud, en particular de 5 a 7 órdenes, en 3 horas de contacto con dichos péptidos.

**[0084]** El ejemplo 5 muestra que los péptidos de la invención son capaces de reducir el contenido de las bacterias, comenzando desde una concentración inicial de las bacterias comprendida de 10<sup>6</sup> a 10<sup>9</sup>, por un factor de 1000 a mil millones hasta alcanzar una concentración final en bacterias comprendida de 0 a 10<sup>6</sup>.

**[0085]** En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de al menos un gen que codifica un péptido originado de nódulos de *Medicago truncatula*, que comprende las SEC ID N°: 1 - 463 o al menos un gen que codifica un péptido que tiene una secuencia derivada de dichas SEC ID N°: 1 - 463 por delección de aproximadamente 9 a aproximadamente 44 aminoácidos contiguos, de la parte N-terminal del péptido, en particular un gen que codifica un péptido que tiene las SEC ID N°: 464 a 925, para la preparación de plantas transgénicas que no expresan dicho péptido en su genoma o en una parte de dicha planta tal como las hojas o el tallo.

**[0086]** En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos dos péptidos de SEC ID N°: 1 - 463, como se ha definido anteriormente, o péptidos de 464 a 925, como se ha definido anteriormente, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, siempre que dichos péptidos tengan una pureza que sea igual o mayor del 95 %.

**[0087]** Los péptidos de la composición farmacéutica pueden aislarse de nódulos de *Medicago truncatula* o sintetizarse por medios químicos o biológicos con una pureza mayor o igual a aproximadamente el 90 %, en particular más de aproximadamente el 95 %.

**[0088]** Por lo tanto, cuando los péptidos de la invención se aíslan de nódulos de *Medicago truncatula*, no tienen el mismo ambiente que en los nódulos, y por lo tanto tienen funciones diferentes de la de los péptidos contenidos en los nódulos.

En una realización ventajosa, la composición farmacéutica anteriormente definida comprende uno o más péptidos catiónicos (pI>8) en asociación con uno o más péptidos aniónicos (pI<6) y/o uno o más péptidos neutros (6≤pI≤8).

**[0089]** En una realización ventajosa, dichos péptidos catiónicos comprendidos en la composición farmacéutica anteriormente definida, se seleccionan de la lista que consiste en: SEC ID N°: 469; SEC ID N°: 474; SEC ID N°: 480; SEC ID N°: 483; SEC ID N°: 484; SEC ID N°: 485; SEC ID N°: 486; SEC ID N°: 489; SEC ID N°: 490; SEC ID N°: 492; SEC ID N°: 493; SEC ID N°: 494; SEC ID N°: 495; SEC ID N°: 496; SEC ID N°: 497; SEC ID N°: 498; SEC ID N°: 499; SEC ID N°: 500; SEC ID N°: 501; SEC ID N°: 502; SEC ID N°: 503; SEC ID N°: 504; SEC ID N°: 505; SEC ID N°: 506; SEC ID N°: 507; SEC ID N°: 508; SEC ID N°: 509; SEC ID N°: 510; SEC ID N°: 511; SEC ID N°: 512; SEC ID N°: 513; SEC ID N°: 515; SEC ID N°: 516; SEC ID N°: 518; SEC ID N°: 520; SEC ID N°: 523; SEC ID N°: 524;

SEC ID Nº: 530; SEC ID Nº: 531; SEC ID Nº: 532; SEC ID Nº: 533; SEC ID Nº: 534; SEC ID Nº: 536; SEC ID Nº: 538; SEC ID Nº: 541; SEC ID Nº: 543; SEC ID Nº: 544; SEC ID Nº: 546; SEC ID Nº: 549; SEC ID Nº: 554; SEC ID Nº: 555; SEC ID Nº: 556; SEC ID Nº: 561; SEC ID Nº: 563; SEC ID Nº: 564; SEC ID Nº: 565; SEC ID Nº: 566; SEC ID Nº: 567; SEC ID Nº: 569; SEC ID Nº: 573; SEC ID Nº: 582; SEC ID Nº: 583; SEC ID Nº: 593; SEC ID Nº: 596;  
 5 SEC ID Nº: 597; SEC ID Nº: 598; SEC ID Nº: 599; SEC ID Nº: 600; SEC ID Nº: 606; SEC ID Nº: 610; SEC ID Nº: 611; SEC ID Nº: 613; SEC ID Nº: 618; SEC ID Nº: 620; SEC ID Nº: 622; SEC ID Nº: 623; SEC ID Nº: 632; SEC ID Nº: 633; SEC ID Nº: 634; SEC ID Nº: 635; SEC ID Nº: 636; SEC ID Nº: 639; SEC ID Nº: 642; SEC ID Nº: 644; SEC ID Nº: 646; SEC ID Nº: 647; SEC ID Nº: 651; SEC ID Nº: 652; SEC ID Nº: 655; SEC ID Nº: 658; SEC ID Nº: 659; SEC ID Nº: 662; SEC ID Nº: 663; SEC ID Nº: 670; SEC ID Nº: 675; SEC ID Nº: 681; SEC ID Nº: 683; SEC ID Nº: 684;  
 10 SEC ID Nº: 685; SEC ID Nº: 690; SEC ID Nº: 694; SEC ID Nº: 700; SEC ID Nº: 705; SEC ID Nº: 706; SEC ID Nº: 709; SEC ID Nº: 713; SEC ID Nº: 715; SEC ID Nº: 720; SEC ID Nº: 721; SEC ID Nº: 725; SEC ID Nº: 731; SEC ID Nº: 737; SEC ID Nº: 738; SEC ID Nº: 739; SEC ID Nº: 742; SEC ID Nº: 743; SEC ID Nº: 744; SEC ID Nº: 746; SEC ID Nº: 750; SEC ID Nº: 753; SEC ID Nº: 757; SEC ID Nº: 758; SEC ID Nº: 761; SEC ID Nº: 766; SEC ID Nº: 769; SEC ID Nº: 772; SEC ID Nº: 774; SEC ID Nº: 775; SEC ID Nº: 780; SEC ID Nº: 781; SEC ID Nº: 782; SEC ID Nº: 783; SEC ID Nº: 784; SEC ID Nº: 787; SEC ID Nº: 793; SEC ID Nº: 794; SEC ID Nº: 799; SEC ID Nº: 800; SEC ID Nº: 807; SEC ID Nº: 812; SEC ID Nº: 816; SEC ID Nº: 817; SEC ID Nº: 819; SEC ID Nº: 820; SEC ID Nº: 821; SEC ID Nº: 824; SEC ID Nº: 825; SEC ID Nº: 827; SEC ID Nº: 828; SEC ID Nº: 829; SEC ID Nº: 830; SEC ID Nº: 835; SEC ID Nº: 836; SEC ID Nº: 842; SEC ID Nº: 846; SEC ID Nº: 847; SEC ID Nº: 848; SEC ID Nº: 849; SEC ID Nº: 850; SEC ID Nº: 853; SEC ID Nº: 858; SEC ID Nº: 862; SEC ID Nº: 863; SEC ID Nº: 865; SEC ID Nº: 866; SEC ID Nº: 870; SEC ID Nº: 872; SEC ID Nº: 875; SEC ID Nº: 877; SEC ID Nº: 878; SEC ID Nº: 879; SEC ID Nº: 880; SEC ID Nº: 881; SEC ID Nº: 892; SEC ID Nº: 894; SEC ID Nº: 896; SEC ID Nº: 897; SEC ID Nº: 899; SEC ID Nº: 909; SEC ID Nº: 910; SEC ID Nº: 913; SEC ID Nº: 917; SEC ID Nº: 919; SEC ID Nº: 921 y SEC ID Nº: 925.

**[0090]** Para la correlación con los péptidos NCR, véase tabla II anterior.

25 **[0091]** En una realización ventajosa, dichos péptidos catiónicos comprendidos en la composición farmacéutica anteriormente definida, se seleccionan de la lista que consiste en: SEC ID Nº: 706 (NCR 247), SEC ID Nº: 498 (NCR 035), SEC ID Nº: 518 (NCR 055), SEC ID Nº: 520 (NCR 57).

30 **[0092]** En una realización ventajosa, dichos péptidos aniónicos comprendidos en la composición farmacéutica anteriormente definida, se seleccionan de la lista que consiste en:

35 SEC ID Nº: 464; SEC ID Nº: 465; SEC ID Nº: 467; SEC ID Nº: 468; SEC ID Nº: 470; SEC ID Nº: 471; SEC ID Nº: 472; SEC ID Nº: 476; SEC ID Nº: 477; SEC ID Nº: 478; SEC ID Nº: 479; SEC ID Nº: 481; SEC ID Nº: 482; SEC ID Nº: 487; SEC ID Nº: 488; SEC ID Nº: 514; SEC ID Nº: 521; SEC ID Nº: 522; SEC ID Nº: 526; SEC ID Nº: 528; SEC ID Nº: 529; SEC ID Nº: 537; SEC ID Nº: 539; SEC ID Nº: 545; SEC ID Nº: 550; SEC ID Nº: 551; SEC ID Nº: 552; SEC ID Nº: 558; SEC ID Nº: 562; SEC ID Nº: 568; SEC ID Nº: 571; SEC ID Nº: 574; SEC ID Nº: 575; SEC ID Nº: 576; SEC ID Nº: 577; SEC ID Nº: 580; SEC ID Nº: 586; SEC ID Nº: 588; SEC ID Nº: 590; SEC ID Nº: 592; SEC ID Nº: 595; SEC ID Nº: 602; SEC ID Nº: 603; SEC ID Nº: 604; SEC ID Nº: 605; SEC ID Nº: 608; SEC ID Nº: 614; SEC ID Nº: 615; SEC ID Nº: 616; SEC ID Nº: 617; SEC ID Nº: 619; SEC ID Nº: 621; SEC ID Nº: 625; SEC ID Nº: 626; SEC ID Nº: 627; SEC ID Nº: 629; SEC ID Nº: 630; SEC ID Nº: 631; SEC ID Nº: 640; SEC ID Nº: 641; SEC ID Nº: 643; SEC ID Nº: 648; SEC ID Nº: 650; SEC ID Nº: 654; SEC ID Nº: 656; SEC ID Nº: 657; SEC ID Nº: 666; SEC ID Nº: 667; SEC ID Nº: 672; SEC ID Nº: 673; SEC ID Nº: 674; SEC ID Nº: 677; SEC ID Nº: 678; SEC ID Nº: 679; SEC ID Nº: 680; SEC ID Nº: 682; SEC ID Nº: 686; SEC ID Nº: 687; SEC ID Nº: 688; SEC ID Nº: 693; SEC ID Nº: 696; SEC ID Nº: 697; SEC ID Nº: 702; SEC ID Nº: 704; SEC ID Nº: 711; SEC ID Nº: 719; SEC ID Nº: 722; SEC ID Nº: 728; SEC ID Nº: 729; SEC ID Nº: 732; SEC ID Nº: 733; SEC ID Nº: 735; SEC ID Nº: 736; SEC ID Nº: 741; SEC ID Nº: 745; SEC ID Nº: 747; SEC ID Nº: 748; SEC ID Nº: 749; SEC ID Nº: 752; SEC ID Nº: 754; SEC ID Nº: 759; SEC ID Nº: 760; SEC ID Nº: 762; SEC ID Nº: 763; SEC ID Nº: 767; SEC ID Nº: 768; SEC ID Nº: 770; SEC ID Nº: 771; SEC ID Nº: 773; SEC ID Nº: 777; SEC ID Nº: 778; SEC ID Nº: 786; SEC ID Nº: 792; SEC ID Nº: 795; SEC ID Nº: 796; SEC ID Nº: 797; SEC ID Nº: 803; SEC ID Nº: 805; SEC ID Nº: 808; SEC ID Nº: 810; SEC ID Nº: 811; SEC ID Nº: 813; SEC ID Nº: 814; SEC ID Nº: 815; SEC ID Nº: 818; SEC ID Nº: 822; SEC ID Nº: 823; SEC ID Nº: 826; SEC ID Nº: 831; SEC ID Nº: 834; SEC ID Nº: 837; SEC ID Nº: 839; SEC ID Nº: 840; SEC ID Nº: 841; SEC ID Nº: 845; SEC ID Nº: 851; SEC ID Nº: 852; SEC ID Nº: 854; SEC ID Nº: 855; SEC ID Nº: 856; SEC ID Nº: 857; SEC ID Nº: 859; SEC ID Nº: 860; SEC ID Nº: 861; SEC ID Nº: 868; SEC ID Nº: 873; SEC ID Nº: 876; SEC ID Nº: 882; SEC ID Nº: 883; SEC ID Nº: 884; SEC ID Nº: 887; SEC ID Nº: 889; SEC ID Nº: 891; SEC ID Nº: 893; SEC ID Nº: 895; SEC ID Nº: 901; SEC ID Nº: 902; SEC ID Nº: 903; SEC ID Nº: 904; SEC ID Nº: 907; SEC ID Nº: 908; SEC ID Nº: 912; SEC ID Nº: 915; SEC ID Nº: 922 y SEC ID Nº: 924.

60 **[0093]** Para la correlación con péptidos NCR, véase tabla III anterior.

**[0094]** En una realización ventajosa, dichos péptidos aniónicos comprendidos en la composición farmacéutica anteriormente definida, se seleccionan de la lista que consiste en: SEC ID Nº: 686 (NCR 224), SEC ID Nº: 697 (NCR 235), SEC ID Nº: 514 (NCR 051), SEC ID Nº: 464 (NCR 001).

65 **[0095]** En una realización ventajosa, dichos péptidos neutros comprendidos en la composición farmacéutica anteriormente definida, se seleccionan de la lista que consiste en:

SEC ID Nº: 466; SEC ID Nº: 473; SEC ID Nº: 475; SEC ID Nº: 491; SEC ID Nº: 517; SEC ID Nº: 519; SEC ID Nº: 525; SEC ID Nº: 527; SEC ID Nº: 535; SEC ID Nº: 540; SEC ID Nº: 542; SEC ID Nº: 547; SEC ID Nº: 548; SEC ID Nº: 553; SEC ID Nº: 557; SEC ID Nº: 559; SEC ID Nº: 560; SEC ID Nº: 570; SEC ID Nº: 572; SEC ID Nº: 578; SEC ID Nº: 579; SEC ID Nº: 581; SEC ID Nº: 584; SEC ID Nº: 585; SEC ID Nº: 587; SEC ID Nº: 589; SEC ID Nº: 591; SEC ID Nº: 594; SEC ID Nº: 601; SEC ID Nº: 607; SEC ID Nº: 609; SEC ID Nº: 612; SEC ID Nº: 624; SEC ID Nº: 628; SEC ID Nº: 637; SEC ID Nº: 638; SEC ID Nº: 645; SEC ID Nº: 649; SEC ID Nº: 653; SEC ID Nº: 660; SEC ID Nº: 661; SEC ID Nº: 664; SEC ID Nº: 665; SEC ID Nº: 668; SEC ID Nº: 669; SEC ID Nº: 671; SEC ID Nº: 676; SEC ID Nº: 689; SEC ID Nº: 691; SEC ID Nº: 692; SEC ID Nº: 695; SEC ID Nº: 698; SEC ID Nº: 699; SEC ID Nº: 701; SEC ID Nº: 703; SEC ID Nº: 707; SEC ID Nº: 708; SEC ID Nº: 710; SEC ID Nº: 712; SEC ID Nº: 714; SEC ID Nº: 716; SEC ID Nº: 717; SEC ID Nº: 718; SEC ID Nº: 723; SEC ID Nº: 724; SEC ID Nº: 726; SEC ID Nº: 727; SEC ID Nº: 730; SEC ID Nº: 734; SEC ID Nº: 740; SEC ID Nº: 751; SEC ID Nº: 755; SEC ID Nº: 756; SEC ID Nº: 764; SEC ID Nº: 765; SEC ID Nº: 776; SEC ID Nº: 779; SEC ID Nº: 785; SEC ID Nº: 788; SEC ID Nº: 789; SEC ID Nº: 790; SEC ID Nº: 791; SEC ID Nº: 798; SEC ID Nº: 801; SEC ID Nº: 802; SEC ID Nº: 804; SEC ID Nº: 806; SEC ID Nº: 809; SEC ID Nº: 832; SEC ID Nº: 833; SEC ID Nº: 838; SEC ID Nº: 843; SEC ID Nº: 844; SEC ID Nº: 864; SEC ID Nº: 867; SEC ID Nº: 869; SEC ID Nº: 871; SEC ID Nº: 874; SEC ID Nº: 885; SEC ID Nº: 886; SEC ID Nº: 888; SEC ID Nº: 890; SEC ID Nº: 898; SEC ID Nº: 900; SEC ID Nº: 905; SEC ID Nº: 906; SEC ID Nº: 911; SEC ID Nº: 914; SEC ID Nº: 916; SEC ID Nº: 918; SEC ID Nº: 920 y SEC ID Nº: 923.

**[0096]** Para la correlación con péptidos NCR, véase tabla IV anterior.

**[0097]** En una realización ventajosa, dichos péptidos neutros comprendidos en la composición farmacéutica anteriormente definida, se seleccionan de la lista que consiste en: SEC ID Nº: 547 (NCR 084), SEC ID Nº: 691 (NCR 229).

## Descripción de las figuras

### [0098]

La Figura 1 presenta las UFC obtenidas después del tratamiento durante 3 horas de bacteria *Sinorhizobium meliloti* (la UFC de partida fue de:  $10^7$  colonias/ml) con:

- A: control sin péptidos NCR o antibióticos
- B: tetraciclina (Tc) a  $10\mu\text{M}$ ,
- C: tetraciclina a  $100\mu\text{M}$ ,
- D: kanamicina (Km) a  $10\mu\text{M}$ ,
- E: kanamicina a  $100\mu\text{M}$ ,
- F: NCR 055 a  $10\mu\text{M}$ ,
- F: NCR 035 a  $10\mu\text{M}$ ,
- F: NCR 247 a  $10\mu\text{M}$ ,
- G: polimixina-B a  $10\mu\text{M}$ .

Las Figuras 2A y 2B presentan los resultados obtenidos después del tratamiento de bacterias *Sinorhizobium meliloti* AK631 con  $50\mu\text{g/ml}$  de diversos NCR en placas de microtitulación.

Figura 2A: tinción de PI:

eje x: de izquierda a derecha: tampón (control), polimixina B ( $50\mu\text{g/ml}$ , control positivo), bacterias destruidas por calor (control), NCR035, NCR051, NCR055, NCR057, NCR084, NCR0224, NCR229, NCR235, NCR247.  
eje y: porcentaje de tinción de PI.

Figura 2B: determinación de UFC:

eje x: de izquierda a derecha: tampón (control), polimixina B ( $50\mu\text{g/ml}$ , control positivo), bacterias destruidas por calor (control), NCR035, NCR051, NCR055, NCR057, NCR084, NCR0224, NCR229, NCR235, NCR247.  
eje y: porcentaje de UFC relativas obtenido.

Las Figuras 3A a 3E presentan los resultados obtenidos para fluorescencia de PI relativa de células *S. meliloti* tratadas con NCR con diversas concentraciones de NCR en comparación con tratamientos polimixina B y calor.

Figura 3A: tinción de PI para NCR035:

eje x: de izquierda a derecha: tampón (control), polimixina B ( $50\mu\text{g/ml}$ , control positivo), bacterias destruidas por calor (control), NCR035 ( $1\mu\text{g/ml}$ ), NCR035 ( $2\mu\text{g/ml}$ ), NCR035 ( $5\mu\text{g/ml}$ ), NCR035 ( $10\mu\text{g/ml}$ ), NCR035 ( $20\mu\text{g/ml}$ ), NCR035 ( $50\mu\text{g/ml}$ ).

eje y: porcentaje de tinción de PI máxima obtenida con bacterias destruidas por calor.

Figura 3B: tinción de PI para NCR055:

5 eje x: de izquierda a derecha: tampón (control), polimixina B (50 µg/ml, control positivo), bacterias destruidas por calor (control), NCR055 (1 µg/ml), NCR055 (2 µg/ml), NCR055 (5 µg/ml), NCR055 (10 µg/ml), NCR055 (20 µg/ml), NCR055 (50 µg/ml).  
eje y: porcentaje de tinción de PI máxima obtenida con bacterias destruidas por calor.

10 Figura 3C: tinción de PI para NCR057:

eje x: de izquierda a derecha: tampón (control), polimixina B (50 µg/ml, control positivo), bacterias destruidas por calor (control), NCR057 (1 µg/ml), NCR057 (2 µg/ml), NCR057 (5 µg/ml), NCR057 (10 µg/ml), NCR057 (20 µg/ml), NCR057 (50 µg/ml).  
15 eje y: porcentaje de tinción de PI máxima obtenida con bacterias destruidas por calor.

Figura 3D: tinción de PI para NCR0247:

20 eje x: de izquierda a derecha: tampón (control), polimixina B (50 µg/ml, control positivo), bacterias destruidas por calor (control), NCR0247 (1 µg/ml), NCR0247 (2 µg/ml), NCR0247 (5 µg/ml), NCR0247 (10 µg/ml), NCR0247 (20 µg/ml), NCR0247 (50 µg/ml).  
eje y: porcentaje de tinción de PI máxima obtenida con bacterias destruidas por calor.

Figura 3E: tinción de PI para NCR224:

25 eje x: de izquierda a derecha: tampón (control), polimixina B (50 µg/ml, control positivo), bacterias destruidas por calor (control), NCR224 (1 µg/ml), NCR224 (2 µg/ml), NCR224 (5 µg/ml), NCR224 (10 µg/ml), NCR224 (20 µg/ml), NCR224 (50 µg/ml).  
30 eje y: porcentaje de tinción de PI máxima obtenida con bacterias destruidas por calor.

Las Figuras 4A a 4E presentan las UFC de *S. melloti* después del tratamiento con diversos NCR a concentraciones 20 y 50 µg/ml durante 1 hora.

Figura 4A:

35 eje x: de izquierda a derecha: tampón (control), polimixina B (50 µg/ml, control positivo), bacterias destruidas por calor (control), NCR035 (20 µg/ml), NCR035 (50 µg/ml).  
eje y: porcentaje de UFC relativas.

40 Figura 4B:

eje x: de izquierda a derecha: tampón (control), polimixina B (50 µg/ml, control positivo), bacterias destruidas por calor (control), NCR055 (20 µg/ml), NCR055 (50 µg/ml).  
eje y: porcentaje de UFC relativas.

45

Figura 4C:

50 eje x: de izquierda a derecha: tampón (control), polimixina B (50 µg/ml, control positivo), bacterias destruidas por calor (control), NCR057 (20 µg/ml), NCR057 (50 µg/ml).  
eje y: porcentaje de UFC relativas.

Figura 4D:

55 eje x: de izquierda a derecha: tampón (control), polimixina B (50 µg/ml, control positivo), bacterias destruidas por calor (control), NCR224 (20 µg/ml), NCR224 (50 µg/ml).  
eje y: porcentaje de UFC relativas.

Figura 4E:

60 eje x: de izquierda a derecha: tampón (control), polimixina B (50 µg/ml, control positivo), bacterias destruidas por calor (control), NCR247 (20 µg/ml), NCR247 (50 µg/ml).  
eje y: porcentaje de UFC relativas.

La Figura 5 presenta la comparación entre polimixina B y NCR 035 a diferentes dosis.

65

eje x: de izquierda a derecha: concentraciones de péptido NCR035 (histogramas negros) o polimixina

(histogramas grises oscuros): 0, 1, 2, 5, 10, 20, 50 µg/ml.  
eje y: porcentaje de UFC relativas.

5 Las Figuras 6 y 7 presentan el efecto de sales de cationes divalentes ( $Mg^{++}$  y  $Ca^{++}$ ) sobre la actividad de péptidos NCR.

Figura 6: Catión de Ca

10 eje x: de izquierda a derecha: células no tratadas, destruidas por calor, NCR247S +  $CaCl_2$  0,1 mM, NCR247S +  $CaCl_2$  0,5 mM, NCR247S +  $CaCl_2$  1 mM, NCR247S +  $CaCl_2$  2 mM, NCR247S +  $CaCl_2$  5 mM,  
eje y: porcentaje de tinción de PI máxima obtenida con bacterias destruidas por calor.  
NCRxxxS corresponde a NCRxxx

15 Figura 7: Catión de Mg

eje x: de izquierda a derecha: células no tratadas, destruidas por calor, NCR247S +  $MgCl_2$  0,1 mM, NCR247S +  $MgCl_2$  0,5 mM, NCR247S +  $MgCl_2$  1 mM, NCR247S +  $MgCl_2$  2 mM, NCR247S +  $MgCl_2$  5 mM,  
eje y: porcentaje de tinción de PI máxima obtenida con bacterias destruidas por calor.  
20 NCRxxxS corresponde a NCRxxx

La Figura 8 presenta los efectos de los péptidos en cultivos celulares humanos (células Caski). Esta figura muestra la tinción de PI después de una hora de incubación con los péptidos.

25 eje x: células positivas para tinción de PI (%)  
eje y: histograma de izquierda a derecha: Caski(control), Caski (PI), NCR055 (PI), NCR084 (PI), NCR235 (PI), NCR035 (PI), NCR051 (PI), NCR057 (PI), NCR224 (PI), NCR247 (PI).

30 Las Figuras 9A a 9D presentan el efecto de péptidos NCR (concentración peptídica final: 50 µM) en la germinación y el crecimiento de plántulas de *Arabidopsis*.

Figura 9A: tratamiento con péptidos NCR 057, NCR 087 o NCR 224.  
Figura 9B: tratamiento con péptidos NCR 035, NCR 051 o NCR 055.  
Figura 9C: tratamiento con péptidos NCR 229, NCR 235 o NCR 247.  
35 Figura 9D: tratamiento con agua o polimixina B (50 µg/ml = 42 µM).

La Figura 10 presenta el efecto del péptido NCR 247 en una cepa bacteriana (*Pseudomonas aeruginosa*) resistente a antibióticos convencionales a 20 y 50 µg/ml, a 50 µg/ml, la *Pseudomonas aeruginosa* se erradica completamente por NCR 247.

40 eje x: de izquierda a derecha: control, NCR 247 a 20 µg/ml y NCR a 50 µg/ml.  
eje y: UFC

45 Las Figuras 11A a 11F presentan el efecto antifúngico del péptido NCR 247 en *Fusarium graminearum* (provocando fusariosis en plantas) después de 24 horas o 48 horas de incubación.

Las Figuras 11A a 11C muestran el desarrollo de esporas en medio mínimo sólido (ejemplo 9).  
Las Figuras 11D a 11F muestran el desarrollo de hifas de *Fusarium graminearum*.  
Figuras 11A y 11D: control  
50 Figuras 11B y 11E: defensina de *Medicago sativa* (MsDef)  
Figuras 11C y 11F: NCR 247 que muestra que NCR 247 inhibe el desarrollo de esporas e hifas a 50 µg/ml.  
Los resultados son iguales a las 24 horas y 48 horas.

55 Las Figuras 12A a 12E presentan el efecto antifúngico de NCR 247 en *Aspergillus flavus* a diversas concentraciones después de 24 horas de incubación.

Figura 12A: Control que muestra el crecimiento de los hongos  
Figura 12B: Efecto de la Anfotericina B (agente antifúngico AMB) a 125 µg/ml.  
Figura 12C: Efecto de NCR 247 a 25 µg/ml.  
60 Figura 12D: Efecto de NCR 247 a 50 µg/ml.  
Figura 12E: Efecto de NCR 247 a 100 µg/ml.

Las Figuras 13A a 13D presentan el efecto antifúngico de NCR 247 en *Aspergillus flavus* a diversas concentraciones después de 48 horas de incubación.

65 Figura 13A: Control que muestra el crecimiento de los hongos

Figura 13B: Efecto de NCR 247 a 25 µg/ml.  
Figura 13C: Efecto de NCR 247 a 50 µg/ml.  
Figura 13D: Efecto de NCR 247 a 100 µg/ml.

5 Las Figuras 14A a 14C presentan el efecto antifúngico de NCR 035 en *Aspergillus flavus* a diversas concentraciones después de 24 horas de incubación.  
Control que muestra el crecimiento de los hongos (véase figura 12A)

10 Figura 14A: Efecto de NCR 035 a 25 µg/ml.  
Figura 14B: Efecto de NCR 035 a 50 µg/ml.  
Figura 14C: Efecto de NCR 035 a 100 µg/ml.

15 La Figura 15 presenta el efecto antifúngico de NCR 035 en *Aspergillus flavus* a 100 µg/ml después de 48 horas de incubación.  
Control que muestra el crecimiento de los hongos (véase figura 12A)

Figura 15: Efecto de NCR 035.

20 Los resultados son iguales con 25 µg/ml y 50 µg/ml durante 48 horas de incubación para este péptido.  
Las Figuras 16A a 16B presentan el efecto antifúngico de NCR 055 en *Aspergillus flavus* a diversas concentraciones después de 24 horas de incubación.  
Control que muestra el crecimiento de los hongos (véase figura 12A)

25 Figura 16A: Efecto de NCR 055 a 50 µg/ml.  
Figura 16B: Efecto de NCR 055 a 100 µg/ml.

30 Las Figuras 17A a 17B presentan el efecto antifúngico de NCR 055 en *Aspergillus flavus* a diversas concentraciones después de 48 horas de incubación.  
Control que muestra el crecimiento de los hongos (véase figura 12A)

Figura 17A: Efecto de NCR 055 a 50 µg/ml.  
Figura 17B: Efecto de NCR 055 a 100 µg/ml.

35 Las Figuras 18A a 18C presentan el efecto antifúngico de NCR 247 en *Aspergillus niger* a diversas concentraciones después de 24 horas de incubación.

Figura 18A: Control que muestra el crecimiento de los hongos a 24 horas  
Figura 18B: Efecto de NCR 247 a 50 µg/ml.  
Figura 18C: Efecto de NCR 247 a 100 µg/ml.

40 Las Figuras 19A a 19D presentan el efecto antifúngico de NCR 035 en *Aspergillus niger* a diversas concentraciones después de 24 horas o 48 horas de incubación.  
Control que muestra el crecimiento de los hongos a las 24 horas (véase figura 18A)

45 Figura 19A: Control que muestra el crecimiento de los hongos a las 48 horas  
Figura 19B: Efecto de NCR 035 a 50 µg/ml a las 24 horas  
Figura 19C: Efecto de NCR 035 a 100 µg/ml a las 24 horas  
Figura 19D: Efecto de NCR 035 a 100 µg/ml a las 48 horas

50 Las Figuras 20A a 20C presentan el efecto antifúngico de NCR 055 en *Aspergillus niger* a diversas concentraciones después de 24 horas o 48 horas de incubación.  
Control que muestra el crecimiento de los hongos a las 24 horas y 48 horas (véase figura 18A y 19A)

55 Figura 20A: Efecto de NCR 055 a 50 µg/ml a las 24 horas  
Figura 20B: Efecto de NCR 055 a 100 µg/ml a las 24 horas  
Figura 20C: Efecto de NCR 055 a 100 µg/ml a las 48 horas

60 El resultado es el mismo para NCR 055 a 50 µg/ml a las 48 horas que a las 24 horas  
Las Figuras 21A a 21C presentan el efecto antifúngico de NCR 247 en *Candida albicans* a diversas concentraciones después de 24 horas de incubación.

Figura 21A: Control que muestra el crecimiento de los hongos  
Figura 21B: Efecto de la Anfotericina B (agente antifúngico AMB) a 125 µg/ml.  
Figura 21C: Efecto de NCR 247 a 100 µg/ml

65

Las Figuras 22A a 22C presentan el efecto antifúngico de NCR 035 en *Candida albicans* a diversas concentraciones después de 24 horas de incubación.  
Control que muestra el crecimiento de los hongos (véase figura 21A)

- 5           Figura 22A: Efecto de NCR 035 a 25 µg/ml  
            Figura 22B: Efecto de NCR 035 a 50 µg/ml  
            Figura 22C: Efecto de NCR 035 a 100 µg/ml

10          Las Figuras 23A a 23B presentan el efecto antifúngico de NCR 055 en *Candida albicans* a diversas concentraciones después de 24 horas de incubación.  
Control que muestra el crecimiento de los hongos (véase figura 21A)

- 15           Figura 23A: Efecto de NCR 055 a 50 µg/ml  
            Figura 23B: Efecto de NCR 055 a 100 µg/ml

Las Figuras 24A a 24C presentan el efecto antifúngico de NCR 035 en *Candida albicans* a diversas concentraciones después de 48 horas de incubación.

- 20           Figura 24A: Control que muestra el crecimiento de los hongos  
            Figura 24B: Efecto de NCR 035 a 25 µg/ml  
            Figura 24C: Efecto de NCR 035 a 100 µg/ml

Las Figuras 25A a 25E presentan el efecto antifúngico de NCR 247 en *Candida crusei* a diversas concentraciones después de 24 horas de incubación.

- 25           Figura 25A: Control que muestra el crecimiento de los hongos  
            Figura 25B: Efecto de la Anfotericina B (agente antifúngico AMB) a 125 µg/ml.  
            Figura 25C: Efecto de NCR 247 a 25 µg/ml  
            Figura 25D: Efecto de NCR 247 a 50 µg/ml  
30           Figura 25E: Efecto de NCR 247 a 100 µg/ml

Las Figuras 26A a 26C presentan el efecto antifúngico de NCR 035 en *Candida crusei* a diversas concentraciones después de 24 horas de incubación.  
Control que muestra el crecimiento de los hongos (véase figura 25A)

- 35           Figura 26A: Efecto de NCR 035 a 25 µg/ml  
            Figura 26B: Efecto de NCR 035 a 50 µg/ml  
            Figura 26C: Efecto de NCR 035 a 100 µg/ml

40          Las Figuras 27A a 27B presentan el efecto antifúngico de NCR 055 en *Candida crusei* a diversas concentraciones después de 24 horas de incubación.  
Control que muestra el crecimiento de los hongos (véase figura 25A)

- 45           Figura 27A: Efecto de NCR 055 a 50 µg/ml  
            Figura 27B: Efecto de NCR 055 a 100 µg/ml

Las Figuras 28A a 28B presentan el efecto antifúngico de NCR 035 en *Candida crusei* a diversas concentraciones después de 48 horas de incubación.

- 50           Figura 28A: Control que muestra el crecimiento de los hongos  
            Figura 28B: Efecto de NCR 035 a 25 µg/ml

Las Figuras 29A a 29E presentan el efecto antifúngico de NCR 247 en *Candida parapsilosis* a diversas concentraciones después de 24 horas de incubación.

- 55           Figura 29A: Control que muestra el crecimiento de los hongos  
            Figura 29B: Efecto de la Anfotericina B (agente antifúngico AMB) a 125 µg/ml.  
            Figura 29C: Efecto de NCR 247 a 25 µg/ml  
            Figura 29D: Efecto de NCR 247 a 50 µg/ml  
60           Figura 29E: Efecto de NCR 247 a 100 µg/ml

Las Figuras 30A a 30C presentan el efecto antifúngico de NCR 035 en *Candida parapsilosis* a diversas concentraciones después de 24 horas de incubación.  
Control que muestra el crecimiento de los hongos (véase figura 29A)

65

Figura 30A: Efecto de NCR 035 a 25 µg/ml  
Figura 30B: Efecto de NCR 035 a 50 µg/ml  
Figura 30C: Efecto de NCR 035 a 100 µg/ml

5 Las Figuras 31A a 31B presentan el efecto antifúngico de NCR 055 en *Candida parapsilosis* a diversas concentraciones después de 24 horas de incubación.  
Control que muestra el crecimiento de los hongos (véase figura 29A)

10 Figura 31A: Efecto de NCR 055 a 50 µg/ml  
Figura 31B: Efecto de NCR 055 a 100 µg/ml

Las Figuras 32A a 32E presentan el efecto antifúngico de NCR 247 en *Rhizopus stolonifer var. stolonifer* a diversas concentraciones después de 24 horas de incubación.

15 Figura 32A: Control que muestra el crecimiento de los hongos  
Figura 32B: Efecto de la Anfotericina B (agente antifúngico AMB) a 125 µg/ml.  
Figura 32C: Efecto de NCR 247 a 25 µg/ml  
Figura 32D: Efecto de NCR 247 a 50 µg/ml  
Figura 32E: Efecto de NCR 247 a 100 µg/ml

20 Las Figuras 33A a 33C presentan el efecto antifúngico de NCR 035 en *Rhizopus stolonifer var. stolonifer* a diversas concentraciones después de 24 horas de incubación.  
Control que muestra el crecimiento de los hongos (véase figura 32A)

25 Figura 33A: Efecto de NCR 035 a 25 µg/ml  
Figura 33B: Efecto de NCR 035 a 50 µg/ml  
Figura 33C: Efecto de NCR 035 a 100 µg/ml

30 Las Figuras 34A a 34B presentan el efecto antifúngico de NCR 055 en *Rhizopus stolonifer var. stolonifer* a diversas concentraciones después de 24 horas de incubación.  
Control que muestra el crecimiento de los hongos (véase figura 32A)

35 Figura 34A: Efecto de NCR 055 a 50 µg/ml  
Figura 34B: Efecto de NCR 055 a 100 µg/ml

Las Figuras 35A a 35D presentan el efecto antifúngico de NCR 247 en *Fusarium graminearum* a diversas concentraciones después de 24 horas de incubación.

40 Figura 35A: Control que muestra el crecimiento de los hongos  
Figura 35B: Efecto de la Anfotericina B (agente antifúngico AMB) a 125 µg/ml.  
Figura 35C: Efecto de NCR 247 a 25 µg/ml  
Figura 35D: Efecto de NCR 247 a 100 µg/ml

45 Las Figuras 36A a 36C presentan el efecto antifúngico de NCR 035 en *Fusarium graminearum* a diversas concentraciones después de 24 horas de incubación.  
Control que muestra el crecimiento de los hongos (véase figura 35A)

50 Figura 36A: Efecto de NCR 035 a 25 µg/ml  
Figura 36B: Efecto de NCR 035 a 50 µg/ml  
Figura 36C: Efecto de NCR 035 a 100 µg/ml

Las Figuras 37A a 37B presentan el efecto antifúngico de NCR 055 en *Fusarium graminearum* a diversas concentraciones después de 24 horas de incubación.  
Control que muestra el crecimiento de los hongos (véase figura 35A)

55 Figura 37A: Efecto de NCR 055 a 50 µg/ml  
Figura 37B: Efecto de NCR 055 a 100 µg/ml

60 Las Figuras 38A a 38B presentan el efecto antifúngico de NCR 035 en *Fusarium graminearum* a diversas concentraciones después de 48 horas de incubación.  
Control que muestra el crecimiento de los hongos (véase figura 35A)

65 Figura 38A: Control que muestra el crecimiento de los hongos  
Figura 38B: Efecto de NCR 035 a 100 µg/ml



**Ejemplos:****Ejemplo 1: Tinción con PI**

5 **[0099]** El Yoduro de Propidio (PI) es capaz de intercalarse en la estructura de ADN y emitir fluorescencia solamente en forma unida a ADN. El PI es capaz de entrar solamente en células que han perdido la integridad de membrana, por lo tanto se usa habitualmente para identificar células muertas detectando la intensidad de emisión de fluorescencia. Las membranas intactas son impermeables para PI, por lo tanto el PI se excluye de células vivas, y no se observa fluorescencia.

10 **[0100]** La tinción de PI se midió en un fluorímetro BMG Labtech Fluostar Optima (excitación: 520 nm, emisión: 610 nm). Las reacciones se iniciaron mediante la adición de péptidos NCR a las bacterias. Se realizaron mediciones cinéticas, en la mayoría de los casos se alcanzó una meseta de intensidad de fluorescencia en un periodo de minutos.

15 **[0101]** Reacciones de control:

- Solamente tampón: para medir la fluorescencia de fondo y para determinar la tinción con PI de las células no tratadas (control negativo).
- 20 - Polimixina B (control positivo, concentración final de 50 µg/ml): se usó un antibiótico de péptido cíclico con ácidos grasos unidos como control positivo para la captación de PI. Este es un antibiótico bacteriostático y bactericida principalmente eficaz contra bacterias Gram-negativas (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*).
- Tratamiento por calor (control positivo): hervir las bacterias durante 10 minutos dio como resultado una fluorescencia de PI máxima.

25 **[0102]** **Ejemplo 2: Determinación de UFC (unidades formadoras de colonias):** Para determinar el efecto bactericida, las bacterias tratadas con péptidos se sembraron en placas a diferentes diluciones y se contaron las UFC, se determinó la concentración inhibidora.

30 **[0103]** Reacciones de control:

- Solamente tampón: para determinar las UFC de las células no tratadas (control negativo).
- 35 - Se usó Polimixina B (control positivo, concentración final de 50 µg/ml) como control positivo para la destrucción celular.
- Tratamiento por calor (control positivo): hervir las bacterias durante 10 minutos destruyó las bacterias.

40 **Ejemplo 3: Tratamiento de *Sinorhizobium meliloti* u otras bacterias con NCR 50 µg/ml en placas de microtitulación durante 3 horas.**

**[0104]** Crecimiento de las bacterias:

A partir de una placa nueva, se inoculó una única colonia en 2 ml de medio líquido y se cultivó durante una noche a 30 °C con agitación. A la mañana siguiente se llevó a cabo una dilución 100 veces en medio líquido y el cultivo se dejó crecer hasta  $DO_{600}=0,25$  y se diluyó de nuevo a  $DO_{600}=0,05$  y después se cultivó hasta  $DO_{600}=0,2$ . Las bacterias se recogieron por centrifugación a 13000 rpm durante 1 minuto y se resuspendieron en tampón K-P 10 nM, pH7 a  $DO_{600}=0,1$ .

50 **[0105]** Preparación de tratamiento:

Se mezclaron 80 µl de bacterias en fase logarítmica ( $DO=0,1$ , aproximadamente  $2-3 \times 10^6$  células) en tampón de fosfato potásico 10 mM (pH=7,0) con 10 µl de péptido en tampón (concentración final de 50 µg/ml) y 10 µl de PI en tampón (concentración final de 5 µg/ml).  
Volumen total: 100 µl.

**Resultados:**

**[0106]**

60 La Figura 2A presenta los resultados para tinción con PI:

NCR35, NCR55 y en un menor grado NCR57 y NCR247 provocaron captación de PI.

Los efectos de NCR35 y NCR55 fueron comparables a bacterias destruidas por calor o bacterias tratadas con polimixina B.

La Figura 2B presenta los resultados obtenidos para la determinación de UFC:

De las  $2-3 \times 10^6$  bacterias, ninguna formó colonias después del tratamiento con 50 µg de péptidos NCR35, NCR55 y NCR247 como en el caso de bacterias destruidas por calor o tratadas con polimixina B. NCR57 y NCR224 dieron como resultado reducción de la capacidad de crecimiento.

#### 5 Ejemplo 4: Tratamiento de *Sinorhizobium meliloti* con diferentes concentraciones de péptidos

##### Tinción con PI:

##### [0107]

Se añadieron péptidos (NCR) a concentraciones de 1, 2, 5, 10, 20 y 50 µg/ml a bacterias en fase logarítmica. Se añadió polimixina B a 50 µg/ml.

NCR35, NCR55 y NCR247 dieron como resultado fluorescencia de PI significativa a 10 o 20 µg/ml mientras que NCR57 estaba más activo a mayores concentraciones (20 y 50 µg/ml).

##### **Resultados:**

[0108] Las Figuras 3A a 3E presentan los resultados obtenidos para la fluorescencia de PI relativa de células *S. meliloti* tratadas con NCR con diversas concentraciones de NCR en comparación con tratamientos de polimixina B y calor.

[0109] NCR035 muestra una alta actividad de 2 µg/ml en contraste con la polimixina.

##### Determinación de UFC:

##### [0110]

A) Las Tablas V a IX y las Figuras 4A a 4E presentan las UFC de *S. meliloti*, después del tratamiento con NCR a concentraciones de 20 y 50 µg/ml durante 1 hora.

##### **Resultados con NCR 035:**

**TABLA V**

	% de UFC	UFC (colonias/ml)
Tampón	100	9900000
Polimixina B (50 µg/ml)	0	0
Destruídas por calor	0	0
NCR 035 20 µg/ml	0	21000
NCR 035 50 µg/ml	0	0

##### 35 **Resultados con NCR 055:**

**TABLA VI**

	% de UFC	UFC (colonias/ml)
Tampón	100	4100000
Polimixina B (50 µg/ml)	0	0
Destruídas por calor	0	0
NCR 055 20 µg/ml	0	1800
NCR 055 50 µg/ml	0	0

##### **Resultados con NCR 057:**

40

**TABLA VII**

	% de UFC	UFC (colonias/ml)
Tampón	100	6600000
Polimixina B (50 µg/ml)	0	0
Destruídas por calor	0	0
NCR 057 20 µg/ml	148	9800000

	% de UFC	UFC (colonias/ml)
NCR 057 50 µg/ml	68	4500000

**Resultados con NCR 224:**

**TABLA VIII**

	% de UFC	UFC (colonias/ml)
Tampón	100	40800000
Polimixina B (50 µg/ml)	0	0
Destruídas por calor	0	0
NCR 224 20 µg/ml	130	52900000
NCR 224 50 µg/ml	48	19600000

5

**Resultados con NCR 247:**

**TABLA IX**

	% de UFC	UFC (colonias/ml)
Tampón	100	3100000
Polimixina B (50 µg/ml)	0	0
Destruídas por calor	0	0
NCR 247 20 µg/ml	0	0
NCR 247 50 µg/ml	0	0

- 10 NCR35, 55, 57 y 247 son capaces de erradicar las bacterias en menos de una hora desde la dosis baja de 20 µg/ml. B) Comparación entre péptidos (NCR035) o polimixina B. Se añadieron péptidos (NCR035) o polimixina B a concentraciones de 1, 2, 5, 10, 20 y 50 µg/ml a bacterias en fase logarítmica. La Figura 5 presenta la comparación de resultados entre Polimixina B y NCR 035 a diferentes dosis.

15

**Ejemplo 5: Tratamiento de actividad amplio espectro de *Sinorhizobium meliloti* y otras bacterias con NCR de 50 µg/ml en placas de microtitulación**

[0111] Método como en el Ejemplo 3

20

**TABLA X**

BACTERIAS	NINGUNO	Polimixina B	NCR 035	NCR 055	NCR 057	NCR 247
<b>Gram negativas</b>						
<i>Sinorhizobium meliloti</i> (AK631)	PI UFC: 10 <sup>7</sup>	PI: 70 UFC: 10 <sup>5</sup>	PI: 90 UFC: 0	PI: 80 UFC: 0	PI: 35 UFC: 10 <sup>6</sup>	PI: 70 UFC: 0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PI UFC: 10 <sup>7</sup>	PI: 50 UFC: 0	-	PI: 10 UFC: 10 <sup>5</sup>	-	PI: 15 UFC: 0
<i>Pseudomonas syringae pv</i>	PI UFC: 10 <sup>7</sup>	PI: 95 UFC: 0	PI: 100 UFC: 10 <sup>7</sup>	PI: 85 UFC: 0	PI: 50 UFC: 10 <sup>6</sup>	PI: 60 UFC: 0
tomate DC3000						
<i>Xanthomonas 2880</i>	PI UFC: 10 <sup>7</sup>	PI: 100 UFC: 0	PI: 100 UFC: 10 <sup>2</sup>	PI: 100 UFC: 10 <sup>4</sup>	PI: 65 UFC: 10 <sup>6</sup>	PI: 48 UFC: 0
<b>Gram positivas</b>						
<i>Clavibacter michigense</i>	PI UFC: 10 <sup>9</sup>	PI: 60 UFC: 0	PI: 110 UFC: 10 <sup>4</sup>	PI: 100 UFC: 0	PI: 70 UFC: 10 <sup>6</sup>	PI: 50 UFC: 0
<i>Curtobacterium, flaccumfaciens</i>	PI UFC: 10 <sup>9</sup>	PI: 60 UFC: 0	PI: 78 UFC: 10 <sup>5</sup>	PI: 80 UFC: 0	PI: 60 UFC: 0	PI: 27 UFC: 0

<b>BACTERIAS</b>	<b>NINGUNO</b>	<b>Polimixina B</b>	<b>NCR 035</b>	<b>NCR 055</b>	<b>NCR 057</b>	<b>NCR 247</b>
<b>Gram positivas</b>						
<i>Bacillus subtilis</i>	PI UFC: 10 <sup>6</sup>	PI: 60 UFC: 10 <sup>6</sup>	PI: 100 UFC: 10 <sup>3</sup>	PI: 100 UFC: 0	PI:- UFC: 10 <sup>6</sup>	PI: 18 UFC: 10 <sup>6</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	PI UFC: 10 <sup>6</sup>	PI: 75 UFC: 10 <sup>6</sup>	PI: 100 UFC: 10 <sup>6</sup>	PI: 100 UFC: 10 <sup>4</sup>	PI: 47 UFC: 10 <sup>6</sup>	PI: 30 UFC: 10 <sup>5</sup>
No es necesario que el PI sea igual al 100 % para conducir a una erradicación de las bacterias (UFC=0). NCR 035, 055 y 247 son los más activos y poseen el espectro de actividad más amplio.						

[0112] Resulta interesante que NCR 055 presenta una mejor actividad de destrucción que la Polimixina B en bacterias tales como bacterias resistentes, por ejemplo *Staphylococcus aureus*.

[0113] Además, NCR 247 presenta una potente actividad de destrucción en bacterias resistentes a antibióticos tales como *Pseudomonas aeruginosa* como se muestra también en la Figura 10.

#### Ejemplo 6: Rápida actividad antibiótica

[0114] Se incubaron péptidos NCR (10 µM) y 10<sup>7</sup> bacterias (*Sinorhizobium meliloti*) en placas de microtitulación y después de 3 horas se contó el número de bacterias supervivientes en una serie de diluciones basándose en las unidades formadoras de colonias.

De forma similar, también se ensayaron tetraciclina o kanamicina (ambas a 10 o 100 µM) o Polimixina B a 10 µM y se ha llevado a cabo un control negativo que no contienen péptidos o antibióticos.

[0115] La tetraciclina o kanamicina a concentraciones diez veces mayores que NCR 035, 055 o 247 fueron incapaces de destruir bacterias durante 3 horas lo que muestra por lo tanto la rápida actividad antibiótica de péptidos de la invención.

Los resultados se presentan en la figura 1.

#### Ejemplo 7: Toxicidad de péptidos NCR en el cultivo de células de mamífero

[0116] Ensayo de la toxicidad de los péptidos para células eucariotas

[0117] Los efectos de los péptidos en cultivos de células humanas se estudiaron por varios enfoques.

1. Se evaluó la viabilidad celular midiendo la actividad respiratoria usando ensayos colorimétricos (ensayo de metabolismo de XTT o MTT) en fibroblastos normales MRC5, fibrosarcoma HT1080, osteosarcoma U2OS y células de carcinoma de mama MCF7. Las viabilidades celulares de los cultivos de control tratados con péptido y no tratados fueron comparables o idénticas.

2. El efecto de los péptidos en la membrana de la célula eucariota se estudió usando tinción con PI y FACS en células de carcinoma del cuello uterino CaSki. No se detectó ningún cambio de la permeabilidad de membrana con ninguno de los péptidos ensayados.

[0118] Estos resultados sugieren que los péptidos vegetales ensayados no tienen citotoxicidad en cultivos celulares humanos. Los resultados se presentan en la Figura 8.

MTT: bromuro de Metiltiazolidifenil-tetrazolio

XTT: sal interna de 2,3-Bis (2-metoxi-4-nitro-5-sulfenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida

PI: yoduro de propidio

FACS: separación de células activadas por fluorescencia

#### Ejemplo 8: Efecto de los péptidos NCR en el crecimiento de las plantas

[0119] **Protocolo:** Efecto de los péptidos en la germinación y crecimiento de plántulas de *Arabidopsis* (*A. Allen et al, Planta (2008) 227: 331-339*).

[0120] Los péptidos sintetizados se diluyeron a concentración 100 µM en Tris-HCl 10 mM pH 7,4 y se esterilizaron por filtración. Esta dilución se mezcló con un volumen igual de medio de ensayo de raíz 2 x (por litro: 2,15 g de sales basales de Murashige y Skoog, 1g de MES, sacarosa al 2 %, vitaminas de Gamborg 2x) (concentración de péptido final. 50 µM) en una placa de ensayo de 96 pocillos. Se colocó una única semilla esterilizada de *Arabidopsis*

(ecotipo: wassilewskiya) en cada pocillo y se cultivó con agitación suave (100 rpm) a 22 °C con un fotoperiodo de 16 horas durante 7 días. Las plántulas germinadas se transfirieron en medio de ensayo de raíz 1x que contenía agar 1 % y se fotografiaron después de 4 días de incubación. Se usó Polimixina B (50 µg/ml=42 µM) como un control de AMP (péptido antimicrobiano) en el ensayo.

5 [0121] Resultados: La Polimixina B afecta al crecimiento vegetal, en particular inhibe el crecimiento mientras que los péptidos NCR 035, 051, 055, 057, 087, 224, 229, 235, 247 no tienen ningún efecto en el crecimiento.

10 [0122] Los resultados se presentan en la Figura 9.

**Ejemplo 9: Efecto de sales de cationes divalentes (Mg<sup>++</sup> y Ca<sup>++</sup>) en la actividad de péptidos de NCR.**

[0123]

**TABLA XI**

Placa	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8
	Control Negativo	Control Positivo	NCR247	NCR247	NCR247	NCR247	NCR247	NCR247
<b>Bacteria S. meliloti (AK631)</b>	70 µl	70 µl	70 µl	70 µl	70 µl	70 µl	70 µl	70 µl
Tampón K-P 10mM pH: 7	20 µl	20 µl	10 µl	∅	∅	∅	∅	∅
Péptido (500 µg/ml)	∅	∅	10 µl	10 µl	10 µl	10 µl	10 µl	10 µl
CaCl <sub>2</sub>	∅	∅	∅	10 µl 1 mM	10 µl 5 mM	10 µl 10 mM	10 µl 20 mM	10 µl 50 mM
PI 10X	10 µl	10 µl	10 µl	10 µl	10 µl	10 µl	10 µl	10 µl
Placa	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8
	Control Negativo	Control Positivo	NCR247	NCR247	NCR247	NCR247	NCR247	NCR247
<b>Bacteria S. meliloti (AK631)</b>	70 µl	70 µl	70 µl	70 µl	70 µl	70 µl	70 µl	70 µl
Tampón K-P 10mM pH: 7	20 µl	20 µl	10 µl	∅	∅	∅	∅	∅
Péptido (500 µg/ml)	∅	∅	10 µl	10 µl	10 µl	10 µl	10 µl	10 µl
MgCl <sub>2</sub>	∅	∅	∅	10 µl 1 mM	10 µl 5 mM	10 µl 10 mM	10 µl 20 mM	10 µl 50 mM
PI10X	10 µl	10 µl	10 µl	10 µl	10 µl	10 µl	10 µl	10 µl
Se añadieron Mg <sup>++</sup> o Ca <sup>++</sup> a concentraciones finales de 0,1 mM a 5 mM a bacterias <i>S. meliloti</i> (AK631), en un tampón (K-P 10 mM pH: 7), que contenía o no péptido NCR 247 (NCR247) y se determinó la tinción de PI. Células destruidas por calor: 95 °C – 10 minutos (en el tampón)								

15 [0124] Los resultados se presentan en la figura 6 y 7.

[0125] A una concentración final comprendida entre 0,1 mM y 2 mM, Mg<sup>++</sup> o Ca<sup>++</sup> no cambian la actividad de los péptidos NCR.

20

[0126] A una concentración final de 5 mM, Mg y Ca en un menor grado, ejercen efectos negativos en la actividad de péptidos NCR que puede compensarse por la adición de EDTA 5 mM (o aumentando la concentración de péptidos).

5 **Ejemplo 10: Actividad antifúngica de péptidos NCR**

**Protocolo:**

10 [0127] Las cepas fúngicas se mantuvieron en medio de extracto de malta (extracto de malta 0,5 %, extracto de levadura 0,5 %, glucosa 0,5 %, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,0 % y agar 1,5 %).

15 [0128] La actividad antifúngica de péptidos de NCR se midió en un ensayo *in vitro* usando placas de microtitulación de 96 pocillos. Se añadieron cincuenta microlitros de cada dilución de proteína a cada pocillo de la placa de microtitulación que contenía 50 µl de suspensión de esporas preparada en medio fúngico de baja salinidad a una concentración de 10<sup>4</sup> esporas/ml. Las fotografías se tomaron después de incubación durante 24 y 48 horas a 25 °C y la densidad óptica de los cultivos se midió a 590 nm en el mismo tiempo.

20 [0129] El efecto inhibitor de la germinación de los NCR también se examinó en un medio mínimo sólido en el caso de *Fusarium graminearum*. Se incubaron 50 µl de suspensión de esporas preparada en medio de baja salinidad con 50 µl de NCR247 a las concentraciones indicadas durante 20 horas a 25 °C, después se sembró en placas de medio mínimo sólido.

25 [0130] El medio de baja salinidad contenía: K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (5 mM), MgSO<sub>4</sub> (100 µM), FeSO<sub>4</sub> (10 µM), CoCl<sub>2</sub> (0,2 µM), CuSO<sub>4</sub> (0,2 µM), Na<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub> (4 µM), H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> (1 µM), KI (0,2 µM), ZnSO<sub>4</sub> (1 µM), MnSO<sub>4</sub> (0,2 µM), glucosa (20 g/l), asparagina (2 g/l), metionina (40 mg/l), mio-inositol (4 mg/l), biotina (0,4 mg/l), tiamina-HCl (2 mg/l), y piridoxina-HCl (0,4 mg/l). El medio mínimo contenía: glucosa 1 %, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,5 %, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,1 %, MgSO<sub>4</sub> 0,05 % y se solidificó con agar al 1,5%.

Resultados:

30

[0131] Los resultados se presentan en la siguiente tabla (tabla XII y XIII) y en las Figuras 10 a 12:

**TABLA XII**

24h	NCR247			NCR035			NCR055		AMB
	100 µg/ml	50 µg/ml	25 µg/ml	100 µg/ml	50 µg/ml	25 µg/ml	100 µg/ml	50 µg/ml	125 µg/ml
<i>Aspergillus flavus</i>	+++	+++	+++	++	+	-	++	+	+++
<i>Aspergillus niger</i>	+++	+++	+++	+	-	-	++	++	+++
<i>Candida albicans</i>	+++	+++	+++	++	++	+	+++	+++	+++
<i>Candida crusei</i>	+++	+++	+++	++	++	+	+++	+++	+++
<i>Candida parapsilosis</i>	+++	+++	+++	++	++	+	+++	+++	+++
<i>Rhizopus stolonifer var. stolonifer</i>	+++	+++	+++	++	+	-	+++	++	+++
<i>Fusarium graminearum</i>	++	++	++	++	+	-	++	-	++

Crecimiento fúngico (de hifas) después de 48 horas de incubación.

AMB: Anfotericina B (agente antifúngico).

+++ : alta sensibilidad, sin crecimiento de hifas

++ : sensibilidad media

+ : sensibilidad baja

- : sin efecto

TABLA XIII

48h	NCR247			NCR035			NCR055		AMB
	100 µg/ml	50 µg/ml	25 µg/ml	100 µg/ml	50 µg/ml	25 µg/ml	100 µg/ml	50 µg/ml	125 µg/ml
<i>Aspergillus flavus</i>	++	++	+	-	-	-	+	-	+++
<i>Aspergillus niger</i>	+++	+++	+++	-	-	-	++	+	+++
<i>Candida albicans</i>	+++	+++	+++	+	+	-	+++	+++	+++
<i>Candida crusei</i>	+++	+++	+++	+++	+++	-	+++	+++	+++
<i>Candida parapsilosis</i>	+++	+++	+++	+++	++	+	+++	+++	+++
<i>Rhizopus stolonifer</i> var. <i>stolonifer</i>	+++	+++	+++	++	+	-	+++	+	+++
<i>Fusarium graminearum</i>	++	++	++	+	+	-	++	-	++

Crecimiento fúngico (de hifas) después de 48 horas de incubación

AMB: Anfotericina B (agente antifúngico)

+++ : alta sensibilidad, sin crecimiento de hifas

++ : sensibilidad media

+ : sensibilidad baja

- : sin efecto

Resultados en cajas grises claras: inhibición aumentada frente a 24 horas de incubación (tabla XII)

Resultados en cajas grises oscuras: inhibición reducida frente a 24 horas de incubación (tabla XII)

5

10

## REIVINDICACIONES

1. Uso de al menos un péptido originado de nódulos de *Medicago truncatula*, que comprende las SEC ID N°: 1-463 o al menos un péptido que tienen una secuencia derivada de dichas SEC ID N°: 1-463 por delección de 9 a 44 aminoácidos contiguos, de la parte N-terminal del péptido, en particular péptidos que tienen las SEC ID N°: 464 a 925, para la preparación de un fármaco que se pretende usar para el tratamiento de enfermedades humanas o animales inducidas por microorganismos elegidos entre bacterias Gram - o Gram +, en el que dichos péptidos tienen una actividad antibiótica de amplio espectro y rápida, en particular destrucción de las bacterias en un periodo de 1 a 3 horas.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichos péptidos tienen además una actividad fungicida.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dichos péptidos son péptidos catiónicos ( $pI > 8$ ) en asociación con uno o más péptidos aniónicos ( $pI < 6$ ) y/o uno o más péptidos neutros ( $6 \leq pI \leq 8$ ).

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dichos péptidos catiónicos se seleccionan de la lista que consiste en

SEC ID N°: 469; SEC ID N°: 474; SEC ID N°: 480; SEC ID N°: 483; SEC ID N°: 484; SEC ID N°: 485; SEC ID N°: 486; SEC ID N°: 489; SEC ID N°: 490; SEC ID N°: 492; SEC ID N°: 493; SEC ID N°: 494; SEC ID N°: 495; SEC ID N°: 496; SEC ID N°: 497; SEC ID N°: 498; SEC ID N°: 499; SEC ID N°: 500; SEC ID N°: 501; SEC ID N°: 502; SEC ID N°: 503; SEC ID N°: 504; SEC ID N°: 505; SEC ID N°: 506; SEC ID N°: 507; SEC ID N°: 508; SEC ID N°: 509; SEC ID N°: 510; SEQ ID N°: 511; SEC ID N°: 512; SEC ID N°: 513; SEC ID N°: 515; SEC ID N°: 516; SEC ID N°: 518; SEC ID N°: 520; SEC ID N°: 523; SEC ID N°: 524; SEC ID N°: 530; SEC ID N°: 531; SEC ID N°: 532; SEC ID N°: 533; SEC ID N°: 534; SEC ID N°: 536; SEC ID N°: 538; SEC ID N°: 541; SEC ID N°: 543; SEC ID N°: 544; SEC ID N°: 546; SEC ID N°: 549; SEC ID N°: 554; SEC ID N°: 555; SEC ID N°: 556; SEC ID N°: 561; SEC ID N°: 563; SEC ID N°: 564; SEC ID N°: 565; SEC ID N°: 566; SEC ID N°: 567; SEC ID N°: 569; SEC ID N°: 573; SEC ID N°: 582; SEC ID N°: 583; SEC ID N°: 593; SEC ID N°: 596; SEC ID N°: 597; SEC ID N°: 598; SEC ID N°: 599; SEC ID N°: 600; SEC ID N°: 606; SEC ID N°: 610; SEQ ID N°: 611; SEC ID N°: 613; SEC ID N°: 618; SEC ID N°: 620; SEC ID N°: 622; SEC ID N°: 623; SEC ID N°: 632; SEC ID N°: 633; SEC ID N°: 634; SEC ID N°: 635; SEC ID N°: 636; SEC ID N°: 639; SEC ID N°: 642; SEC ID N°: 644; SEC ID N°: 646; SEC ID N°: 647; SEC ID N°: 651; SEC ID N°: 652; SEC ID N°: 655; SEC ID N°: 658; SEC ID N°: 659; SEC ID N°: 662; SEC ID N°: 663; SEC ID N°: 670; SEC ID N°: 675; SEC ID N°: 681; SEC ID N°: 683; SEC ID N°: 684; SEC ID N°: 685; SEC ID N°: 690; SEC ID N°: 694; SEC ID N°: 700; SEC ID N°: 705; SEC ID N°: 706; SEC ID N°: 709; SEC ID N°: 713; SEC ID N°: 715; SEC ID N°: 720; SEC ID N°: 721; SEC ID N°: 725; SEC ID N°: 731; SEC ID N°: 737; SEC ID N°: 738; SEC ID N°: 739; SEC ID N°: 742; SEC ID N°: 743; SEC ID N°: 744; SEC ID N°: 746; SEC ID N°: 750; SEC ID N°: 753; SEC ID N°: 757; SEC ID N°: 758; SEC ID N°: 761; SEC ID N°: 766; SEC ID N°: 769; SEC ID N°: 772; SEC ID N°: 774; SEC ID N°: 775; SEC ID N°: 780; SEC ID N°: 781; SEC ID N°: 782; SEC ID N°: 783; SEC ID N°: 784; SEC ID N°: 787; SEC ID N°: 793; SEC ID N°: 794; SEC ID N°: 799; SEC ID N°: 800; SEC ID N°: 807; SEC ID N°: 812; SEC ID N°: 816; SEC ID N°: 817; SEC ID N°: 819; SEC ID N°: 820; SEC ID N°: 821; SEC ID N°: 824; SEC ID N°: 825; SEC ID N°: 827; SEC ID N°: 828; SEC ID N°: 829; SEC ID N°: 830; SEC ID N°: 835; SEC ID N°: 836; SEC ID N°: 842; SEC ID N°: 846; SEC ID N°: 847; SEC ID N°: 848; SEC ID N°: 849; SEC ID N°: 850; SEC ID N°: 853; SEC ID N°: 858; SEC ID N°: 862; SEC ID N°: 863; SEC ID N°: 865; SEC ID N°: 866; SEC ID N°: 870; SEC ID N°: 872; SEC ID N°: 875; SEC ID N°: 877; SEC ID N°: 878; SEC ID N°: 879; SEC ID N°: 880; SEC ID N°: 881; SEC ID N°: 892; SEC ID N°: 894; SEC ID N°: 896; SEC ID N°: 897; SEC ID N°: 899; SEC ID N°: 909; SEC ID N°: 910; SEC ID N°: 913; SEC ID N°: 917; SEC ID N°: 919; SEC ID N°: 921 y SEC ID N°: 925.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dichos péptidos catiónicos anteriormente definidos se seleccionan de la lista que consiste en: SEC ID N°: 706 (NCR 247), SEC ID N°: 498 (NCR 035), SEC ID N°: 518 (NCR 055), SEC ID N°: 520 (NCR 57).

6. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que los péptidos aniónicos se seleccionan de la lista que consiste en

SEC ID N°: 464; SEC ID N°: 465; SEC ID N°: 467; SEC ID N°: 468; SEQ ID N°: 470; SEC ID N°: 471; SEC ID N°: 472; SEC ID N°: 476; SEC ID N°: 477; SEC ID N°: 478; SEC ID N°: 479; SEC ID N°: 481; SEC ID N°: 482; SEC ID N°: 487; SEC ID N°: 488; SEC ID N°: 514; SEC ID N°: 521; SEC ID N°: 522; SEC ID N°: 526; SEC ID N°: 528; SEC ID N°: 529; SEC ID N°: 537; SEC ID N°: 539; SEC ID N°: 545; SEC ID N°: 550; SEC ID N°: 551; SEC ID N°: 552; SEC ID N°: 558; SEC ID N°: 562; SEC ID N°: 568; SEC ID N°: 571; SEC ID N°: 574; SEC ID N°: 575; SEC ID N°: 576; SEC ID N°: 577; SEC ID N°: 580; SEC ID N°: 586; SEC ID N°: 588; SEC ID N°: 590; SEC ID N°: 592; SEC ID N°: 595; SEC ID N°: 602; SEC ID N°: 603; SEC ID N°: 604; SEC ID N°: 605; SEC ID N°: 608; SEC ID N°: 614; SEC ID N°: 615; SEC ID N°: 616; SEC ID N°: 617; SEC ID N°: 619; SEC ID N°: 621; SEC ID N°: 625; SEC ID N°: 626; SEC ID N°: 627; SEC ID N°: 629; SEC ID N°: 630; SEC ID N°: 631; SEC ID N°: 640; SEC ID N°: 641; SEC ID N°: 643; SEC ID N°: 648; SEC ID N°: 650; SEC ID N°: 654; SEC ID N°: 656; SEC ID N°: 657; SEC ID N°: 666; SEC ID N°: 667; SEC ID N°: 672; SEC ID N°: 673; SEC ID N°: 674; SEC ID N°: 677; SEC ID N°: 678; SEC ID N°: 679; SEC ID N°: 680; SEC ID N°: 682; SEC ID N°: 686; SEC ID N°: 687; SEC ID N°: 688; SEC ID N°: 693; SEC ID N°: 696; SEC ID N°: 697; SEC ID N°: 702; SEC ID N°: 704; SEC ID N°: 711; SEC ID N°: 719; SEC ID N°: 722; SEC ID N°:



728; SEC ID N°: 729; SEC ID N°: 732; SEC ID N°: 733; SEC ID N°: 735; SEC ID N°: 736; SEC ID N°: 741; SEC ID N°: 745; SEC ID N°: 747; SEC ID N°: 748; SEC ID N°: 749; SEC ID N°: 752; SEC ID N°: 754; SEC ID N°: 759; SEC ID N°: 760; SEC ID N°: 762; SEC ID N°: 763; SEC ID N°: 767; SEC ID N°: 768; SEC ID N°: 770; SEC ID N°: 771; SEC ID N°: 773; SEC ID N°: 777; SEC ID N°: 778; SEC ID N°: 786; SEC ID N°: 792; SEC ID N°: 795; SEC ID N°: 796; SEC ID N°: 797; SEC ID N°: 803; SEC ID N°: 805; SEC ID N°: 808; SEC ID N°: 810; SEC ID N°: 811; SEC ID N°: 813; SEC ID N°: 814; SEC ID N°: 815; SEC ID N°: 818; SEC ID N°: 822; SEC ID N°: 823; SEC ID N°: 826; SEC ID N°: 831; SEC ID N°: 834; SEC ID N°: 837; SEC ID N°: 839; SEC ID N°: 840; SEC ID N°: 841; SEC ID N°: 845; SEC ID N°: 851; SEC ID N°: 852; SEC ID N°: 854; SEC ID N°: 855; SEC ID N°: 856; SEC ID N°: 857; SEC ID N°: 859; SEC ID N°: 860; SEC ID N°: 861; SEC ID N°: 868; SEC ID N°: 873; SEC ID N°: 876; SEC ID N°: 882; SEC ID N°: 883; SEC ID N°: 884; SEC ID N°: 887; SEC ID N°: 889; SEC ID N°: 891; SEC ID N°: 893; SEC ID N°: 895; SEC ID N°: 901; SEC ID N°: 902; SEC ID N°: 903; SEC ID N°: 904; SEC ID N°: 907; SEC ID N°: 908; SEC ID N°: 912; SEC ID N°: 915; SEC ID N°: 922 y SEC ID N°: 924.

7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dichos péptidos aniónicos se seleccionan de la lista que consiste en: SEC ID N°: 686 (NCR 224), SEC ID N°: 697 (NCR 235), SEC ID N°: 514 (NCR 051), SEC ID N°: 464 (NCR 001).

8. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que los péptidos neutros se seleccionan de la lista que consiste en

SEC ID N°: 466; SEC ID N°: 473; SEC ID N°: 475; SEC ID N°: 491; SEC ID N°: 517; SEC ID N°: 519; SEC ID N°: 525; SEC ID N°: 527; SEC ID N°: 535; SEC ID N°: 540; SEC ID N°: 542; SEC ID N°: 547; SEC ID N°: 548; SEC ID N°: 553; SEC ID N°: 557; SEC ID N°: 559; SEC ID N°: 560; SEC ID N°: 570; SEC ID N°: 572; SEC ID N°: 578; SEC ID N°: 579; SEC ID N°: 581; SEC ID N°: 584; SEC ID N°: 585; SEC ID N°: 587; SEC ID N°: 589; SEC ID N°: 591; SEC ID N°: 594; SEC ID N°: 601; SEC ID N°: 607; SEC ID N°: 609; SEC ID N°: 612; SEC ID N°: 624; SEC ID N°: 628; SEC ID N°: 637; SEC ID N°: 638; SEC ID N°: 645; SEC ID N°: 649; SEC ID N°: 653; SEC ID N°: 660; SEC ID N°: 661; SEC ID N°: 664; SEC ID N°: 665; SEC ID N°: 668; SEC ID N°: 669; SEC ID N°: 671; SEC ID N°: 676; SEC ID N°: 689; SEC ID N°: 691; SEC ID N°: 692; SEC ID N°: 695; SEC ID N°: 698; SEC ID N°: 699; SEC ID N°: 701; SEC ID N°: 703; SEC ID N°: 707; SEC ID N°: 708; SEC ID N°: 710; SEC ID N°: 712; SEC ID N°: 714; SEC ID N°: 716; SEC ID N°: 717; SEC ID N°: 718; SEC ID N°: 723; SEC ID N°: 724; SEC ID N°: 726; SEC ID N°: 727; SEC ID N°: 730; SEC ID N°: 734; SEC ID N°: 740; SEC ID N°: 751; SEC ID N°: 755; SEC ID N°: 756; SEC ID N°: 764; SEC ID N°: 765; SEC ID N°: 776; SEC ID N°: 779; SEC ID N°: 785; SEC ID N°: 788; SEC ID N°: 789; SEC ID N°: 790; SEC ID N°: 791; SEC ID N°: 798; SEC ID N°: 801; SEC ID N°: 802; SEC ID N°: 804; SEC ID N°: 806; SEC ID N°: 809; SEC ID N°: 832; SEC ID N°: 833; SEC ID N°: 838; SEC ID N°: 843; SEC ID N°: 844; SEC ID N°: 864; SEC ID N°: 867; SEC ID N°: 869; SEC ID N°: 871; SEC ID N°: 874; SEC ID N°: 885; SEC ID N°: 886; SEC ID N°: 888; SEC ID N°: 890; SEC ID N°: 898; SEC ID N°: 900; SEC ID N°: 905; SEC ID N°: 906; SEC ID N°: 911; SEC ID N°: 914; SEC ID N°: 916; SEC ID N°: 918; SEC ID N°: 920 y SEC ID N°: 923.

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dichos péptidos neutros se seleccionan de la lista que consiste en: SEC ID N°: 547 (NCR 084), SEC ID N°: 691 (NCR 229).

10. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dichos péptidos son activos contra bacterias tanto Gram- como Gram+.

11. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que dichos péptidos están activos a un intervalo de concentraciones de 1 a 100 µg/ml, preferentemente de 1 a 50 µg/ml, en particular de 10 a 50 µg/ml

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el número de unidades formadoras de colonias de bacterias bajó de 3 a 9 órdenes de magnitud, en particular de 5 a 7 órdenes, en 3 horas en contacto con dichos péptidos.

13. Composición farmacéutica que comprende al menos dos péptidos de SEC ID N°: 1-463, como se ha definido en la reivindicación 1, o péptidos de SEC ID 464 a 925, como se ha definido en la reivindicación 1, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, siempre que dichos péptidos tengan una pureza que sea igual o mayor del 95 %.

14. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende uno o más péptidos catiónicos ( $pI > 8$ ) en asociación con uno o más péptidos aniónicos ( $pI < 6$ ) y/o uno o más péptidos neutros ( $6 \leq pI \leq 8$ ).

15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la que dichos péptidos catiónicos se seleccionan de la lista que consiste en:

SEC ID N°: 469; SEC ID N°: 474; SEC ID N°: 480; SEC ID N°: 483; SEC ID N°: 484; SEC ID N°: 485; SEC ID N°: 486; SEC ID N°: 489; SEC ID N°: 490; SEC ID N°: 492; SEC ID N°: 493; SEC ID N°: 494; SEC ID N°: 495; SEC ID N°: 496; SEC ID N°: 497; SEC ID N°: 498; SEC ID N°: 499; SEC ID N°: 500; SEC ID N°: 501; SEC ID N°: 502; SEC ID N°: 503; SEC ID N°: 504; SEC ID N°: 505; SEC ID N°: 506; SEC ID N°: 507; SEC ID N°: 508; SEC ID N°: 509; SEC ID N°: 510; SEC ID N°: 511; SEC ID N°: 512; SEC ID N°: 513; SEC ID N°: 515; SEC ID N°: 516; SEC ID N°: 518; SEC ID N°: 520; SEC ID N°: 523; SEC ID N°: 524; SEC ID N°: 530; SEC ID N°: 531; SEC ID N°: 532;

5 SEC ID N°: 533; SEC ID N°: 534; SEC ID N°: 536; SEC ID N°: 538; SEC ID N°: 541; SEC ID N°: 543; SEC ID N°: 544; SEC ID N°: 546; SEC ID N°: 549; SEC ID N°: 554; SEC ID N°: 555; SEC ID N°: 556; SEC ID N°: 561; SEC ID N°: 563; SEC ID N°: 564; SEC ID N°: 565; SEC ID N°: 566; SEC ID N°: 567; SEC ID N°: 569; SEC ID N°: 573; SEC ID N°: 582; SEC ID N°: 583; SEC ID N°: 593; SEC ID N°: 596; SEC ID N°: 597; SEC ID N°: 598; SEC ID N°: 599; SEC ID N°: 600; SEC ID N°: 606; SEQ ID N°: 610; SEQ ID N°: 611; SEC ID N°: 613; SEC ID N°: 618; SEC ID N°: 620; SEC ID N°: 622; SEC ID N°: 623; SEC ID N°: 632; SEC ID N°: 633; SEC ID N°: 634; SEC ID N°: 635; SEC ID N°: 636; SEC ID N°: 639; SEC ID N°: 642; SEC ID N°: 644; SEC ID N°: 646; SEC ID N°: 647; SEC ID N°: 651; SEC ID N°: 652; SEC ID N°: 655; SEC ID N°: 658; SEC ID N°: 659; SEC ID N°: 662; SEC ID N°: 663; SEC ID N°: 670; SEC ID N°: 675; SEC ID N°: 681; SEC ID N°: 683; SEC ID N°: 684; SEC ID N°: 685; SEC ID N°: 690; SEC ID N°: 694; SEC ID N°: 700; SEC ID N°: 705; SEC ID N°: 706; SEC ID N°: 709; SEC ID N°: 713; SEC ID N°: 715; SEC ID N°: 720; SEC ID N°: 721; SEC ID N°: 725; SEC ID N°: 731; SEC ID N°: 737; SEC ID N°: 738; SEC ID N°: 739; SEC ID N°: 742; SEC ID N°: 743; SEC ID N°: 744; SEC ID N°: 746; SEC ID N°: 750; SEC ID N°: 753; SEC ID N°: 757; SEC ID N°: 758; SEC ID N°: 761; SEC ID N°: 766; SEC ID N°: 769; SEC ID N°: 772; SEC ID N°: 774; SEC ID N°: 775; SEC ID N°: 780; SEC ID N°: 781; SEC ID N°: 782; SEC ID N°: 783; SEC ID N°: 784; SEC ID N°: 787; SEC ID N°: 793; SEC ID N°: 794; SEC ID N°: 799; SEC ID N°: 800; SEC ID N°: 807; SEC ID N°: 812; SEC ID N°: 816; SEC ID N°: 817; SEC ID N°: 819; SEC ID N°: 820; SEC ID N°: 821; SEC ID N°: 824; SEC ID N°: 825; SEC ID N°: 827; SEC ID N°: 828; SEC ID N°: 829; SEC ID N°: 830; SEC ID N°: 835; SEC ID N°: 836; SEC ID N°: 842; SEC ID N°: 846; SEC ID N°: 847; SEC ID N°: 848; SEC ID N°: 849; SEC ID N°: 950; SEC ID N°: 853; SEC ID N°: 858; SEC ID N°: 862; SEC ID N°: 863; SEC ID N°: 865; SEC ID N°: 866; SEC ID N°: 870; SEC ID N°: 872; SEC ID N°: 875; SEC ID N°: 877; SEC ID N°: 878; SEC ID N°: 879; SEC ID N°: 880; SEC ID N°: 881; SEC ID N°: 892; SEC ID N°: 894; SEC ID N°: 896; SEC ID N°: 897; SEC ID N°: 899; SEC ID N°: 909; SEC ID N°: 910; SEC ID N°: 913; SEC ID N°: 917; SEC ID N°: 919; SEC ID N°: 921 y SEC ID N°: 925.

25 **16.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que dichos péptidos catiónicos se seleccionan de la lista que consiste en: SEC ID N°: 706 (NCR 247), SEC ID N°: 498 (NCR 035), SEC ID N°: 518 (NCR 055), SEC ID N°: 520 (NCR 57).

30 **17.** Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en la que los péptidos aniónicos se seleccionan de la lista que consiste en:

35 SEC ID N°: 464; SEC ID N°: 465; SEC ID N°: 467; SEC ID N°: 468; SEC ID N°: 470; SEC ID N°: 471; SEC ID N°: 472; SEC ID N°: 476; SEC ID N°: 477; SEC ID N°: 478; SEC ID N°: 479; SEC ID N°: 481; SEC ID N°: 482; SEC ID N°: 487; SEQ ID N°: 488; SEC ID N°: 514; SEC ID N°: 521; SEC ID N°: 522; SEC ID N°: 526; SEC ID N°: 528; SEC ID N°: 529; SEC ID N°: 537; SEC ID N°: 539; SEC ID N°: 545; SEC ID N°: 550; SEC ID N°: 551; SEC ID N°: 552; SEC ID N°: 558; SEC ID N°: 562; SEC ID N°: 568; SEC ID N°: 571; SEC ID N°: 574; SEC ID N°: 575; SEC ID N°: 576; SEC ID N°: 577; SEQ ID N°: 580; SEC ID N°: 586; SEC ID N°: 588; SEC ID N°: 590; SEC ID N°: 592; SEC ID N°: 595; SEC ID N°: 602; SEC ID N°: 603; SEC ID N°: 604; SEC ID N°: 605; SEC ID N°: 608; SEC ID N°: 614; SEC ID N°: 615; SEC ID N°: 616; SEC ID N°: 617; SEC ID N°: 619; SEC ID N°: 621; SEC ID N°: 625; SEC ID N°: 626; SEC ID N°: 627; SEC ID N°: 629; SEC ID N°: 630; SEC ID N°: 631; SEC ID N°: 640; SEC ID N°: 641; SEC ID N°: 643; SEC ID N°: 648; SEC ID N°: 650; SEC ID N°: 654; SEC ID N°: 656; SEC ID N°: 657; SEC ID N°: 666; SEC ID N°: 667; SEC ID N°: 672; SEC ID N°: 673; SEC ID N°: 674; SEC ID N°: 677; SEC ID N°: 678; SEC ID N°: 679; SEC ID N°: 680; SEC ID N°: 682; SEC ID N°: 686; SEC ID N°: 687; SEC ID N°: 688; SEC ID N°: 693; SEC ID N°: 696; SEC ID N°: 697; SEC ID N°: 702; SEC ID N°: 704; SEC ID N°: 711; SEC ID N°: 719; SEC ID N°: 722; SEC ID N°: 728; SEC ID N°: 729; SEC ID N°: 732; SEC ID N°: 733; SEC ID N°: 735; SEC ID N°: 736; SEC ID N°: 741; SEC ID N°: 745; SEC ID N°: 747; SEC ID N°: 748; SEC ID N°: 749; SEC ID N°: 752; SEC ID N°: 754; SEC ID N°: 759; SEC ID N°: 760; SEC ID N°: 762; SEC ID N°: 763; SEC ID N°: 767; SEC ID N°: 768; SEC ID N°: 770; SEC ID N°: 771; SEC ID N°: 773; SEC ID N°: 777; SEC ID N°: 778; SEC ID N°: 786; SEC ID N°: 792; SEC ID N°: 795; SEC ID N°: 796; SEC ID N°: 797; SEC ID N°: 803; SEC ID N°: 805; SEC ID N°: 808; SEC ID N°: 810; SEC ID N°: 811; SEC ID N°: 813; SEC ID N°: 814; SEC ID N°: 815; SEC ID N°: 818; SEC ID N°: 822; SEC ID N°: 823; SEC ID N°: 826; SEC ID N°: 831; SEC ID N°: 834; SEC ID N°: 837; SEC ID N°: 839; SEC ID N°: 840; SEC ID N°: 841; SEC ID N°: 845; SEC ID N°: 851; SEC ID N°: 852; SEC ID N°: 854; SEC ID N°: 855; SEC ID N°: 856; SEC ID N°: 857; SEC ID N°: 859; SEC ID N°: 860; SEC ID N°: 861; SEC ID N°: 868; SEC ID N°: 873; SEC ID N°: 876; SEC ID N°: 882; SEC ID N°: 883; SEC ID N°: 884; SEC ID N°: 887; SEC ID N°: 889; SEC ID N°: 891; SEC ID N°: 893; SEC ID N°: 895; SEC ID N°: 901; SEC ID N°: 902; SEC ID N°: 903; SEC ID N°: 904; SEC ID N°: 907; SEC ID N°: 908; SEC ID N°: 912; SEC ID N°: 915; SEC ID N°: 922 y SEC ID N°: 924.

60 **18.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en la que dichos péptidos aniónicos se seleccionan de la lista que consiste en: SEC ID N°: 686 (NCR224), SEC ID N°: 697 (NCR235), SEC ID N°: 514 (NCR051), SEC ID N°: 464 (NCR001).

**19.** Composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 13 a 18, en la que los péptidos neutros se seleccionan de la lista que consiste en:

65 SEC ID N°: 466; SEC ID N°: 473; SEC ID N°: 475; SEC ID N°: 491; SEC ID N°: 517; SEC ID N°: 519; SEC ID N°: 525; SEC ID N°: 527; SEC ID N°: 535; SEC ID N°: 540; SEC ID N°: 542; SEC ID N°: 547; SEC ID N°: 548; SEC ID N°: 553; SEC ID N°: 557; SEC ID N°: 559; SEC ID N°: 560; SEC ID N°: 570; SEC ID N°: 572; SEC ID N°: 578;

5 SEC ID N°: 579; SEC ID N°: 581; SEC ID N°: 584; SEC ID N°: 585; SEC ID N°: 587; SEC ID N°: 589; SEC ID N°:  
591; SEC ID N°: 594; SEC ID N°: 601; SEC ID N°: 607; SEC ID N°: 609; SEC ID N°: 612; SEC ID N°: 624; SEC  
ID N°: 628; SEC ID N°: 637; SEC ID N°: 638; SEC ID N°: 645; SEC ID N°: 649; SEC ID N°: 653; SEC ID N°: 660;  
SEC ID N°: 661; SEC ID N°: 664; SEC ID N°: 665; SEC ID N°: 668; SEC ID N°: 669; SEC ID N°: 671; SEC ID N°:  
10 676; SEC ID N°: 689; SEC ID N°: 691; SEC ID N°: 692; SEC ID N°: 695; SEC ID N°: 698; SEC ID N°: 699; SEC  
ID N°: 701; SEC ID N°: 703; SEC ID N°: 707; SEC ID N°: 708; SEC ID N°: 710; SEC ID N°: 712; SEC ID N°: 714;  
SEC ID N°: 716; SEC ID N°: 717; SEC ID N°: 718; SEC ID N°: 723; SEC ID N°: 724; SEC ID N°: 726; SEC ID N°:  
727; SEC ID N°: 730; SEC ID N°: 734; SEC ID N°: 740; SEC ID N°: 751; SEC ID N°: 755; SEC ID N°: 756; SEC  
ID N°: 764; SEC ID N°: 765; SEC ID N°: 776; SEC ID N°: 779; SEC ID N°: 785; SEC ID N°: 788; SEC ID N°: 789;  
15 SEC ID N°: 790; SEC ID N°: 791; SEC ID N°: 798; SEC ID N°: 801; SEC ID N°: 802; SEC ID N°: 804; SEC ID N°:  
806; SEC ID N°: 809; SEC ID N°: 832; SEC ID N°: 833; SEC ID N°: 838; SEC ID N°: 843; SEC ID N°: 844; SEC  
ID N°: 864; SEC ID N°: 867; SEC ID N°: 869; SEC ID N°: 871; SEC ID N°: 874; SEC ID N°: 885; SEC ID N°: 886;  
SEC ID N°: 888; SEC ID N°: 890; SEC ID N°: 898; SEC ID N°: 900; SEC ID N°: 905; SEC ID N°: 906; SEC ID N°:  
911; SEC ID N°: 914; SEC ID N°: 916; SEC ID N°: 918; SEC ID N°: 920 y SEC ID N°: 923.

**20.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, en la que dichos péptidos neutros se seleccionan de la lista que consiste en: SEC ID N°: 547 (NCR 084), SEC ID N°: 691 (NCR 229).

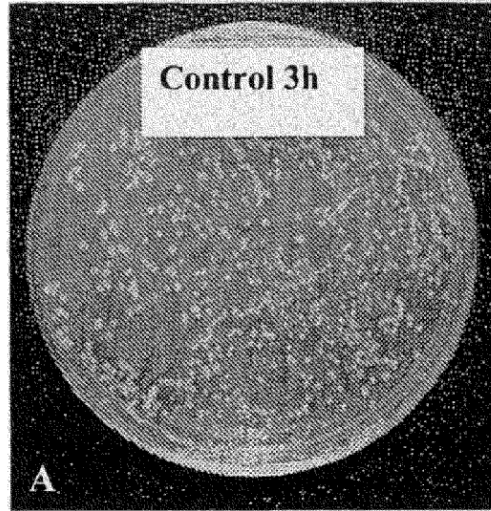


FIGURA 1 A

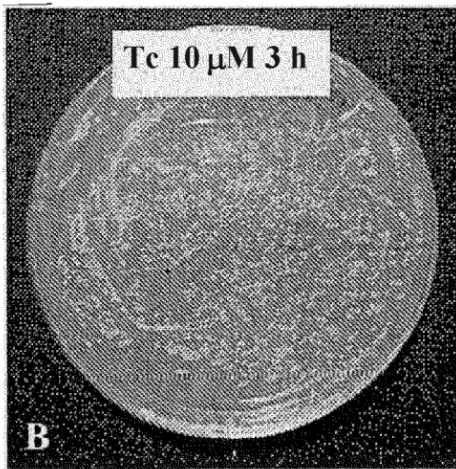


FIGURA 1B

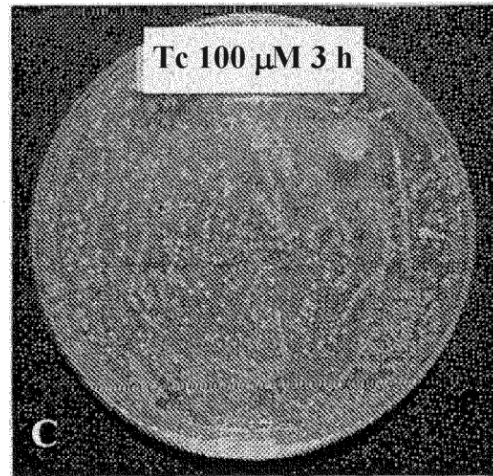


FIGURA 1C

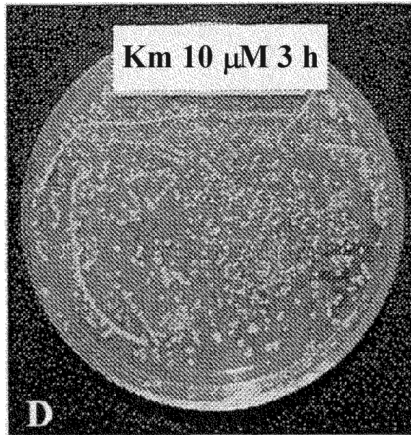


FIGURA 1D

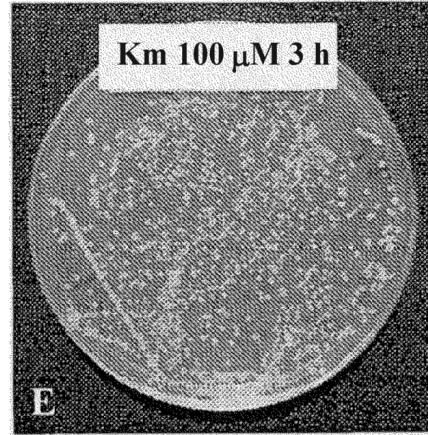


FIGURA 1E

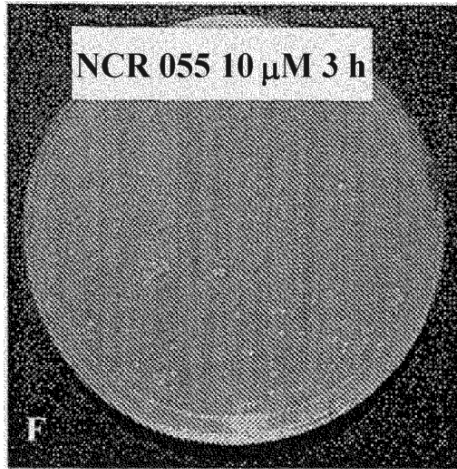


FIGURA 1F

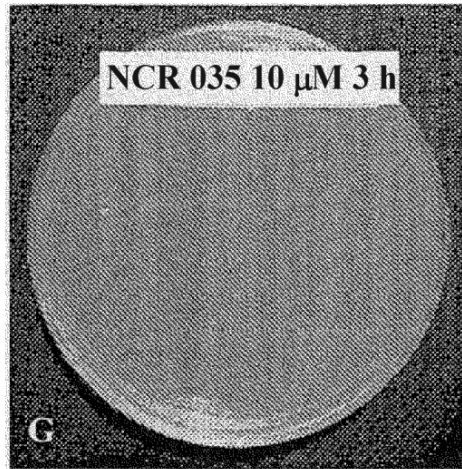


FIGURA 1G

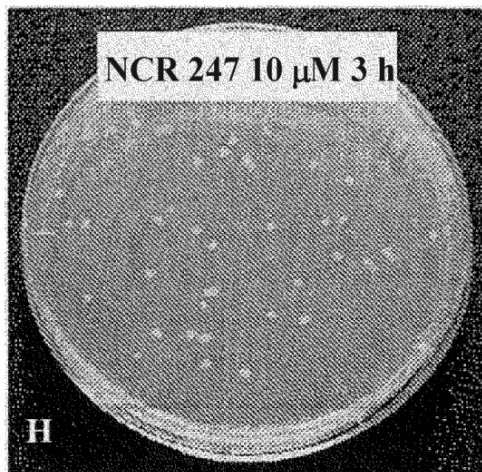


FIGURA 1H

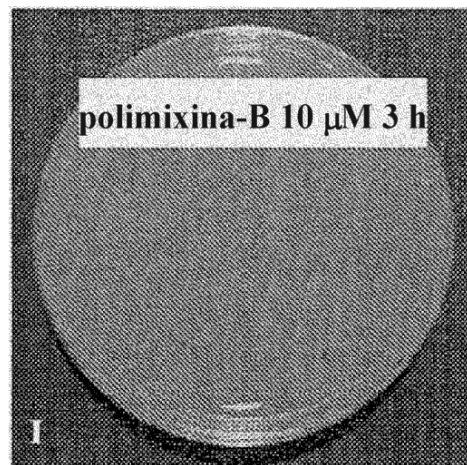
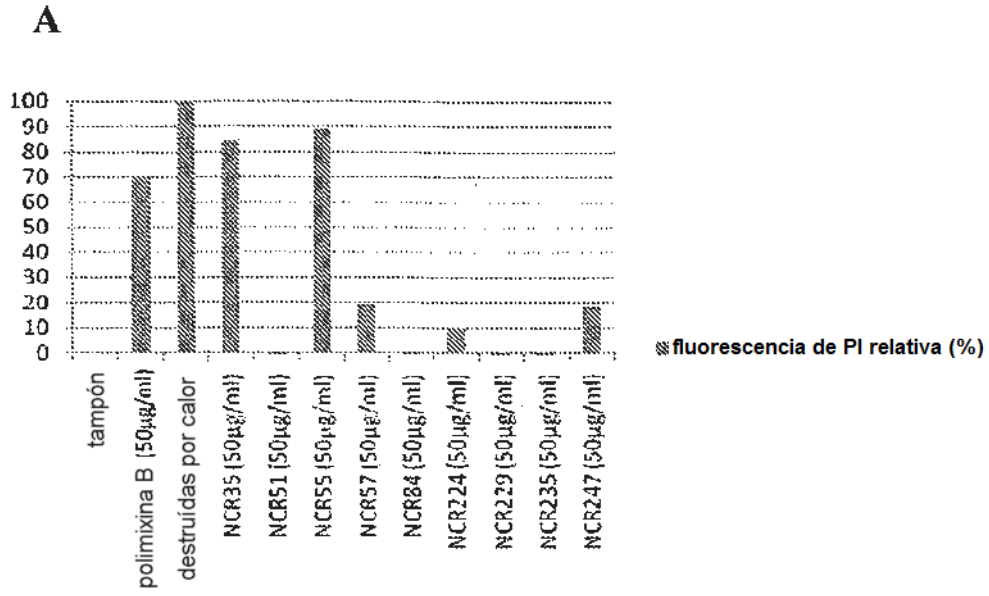
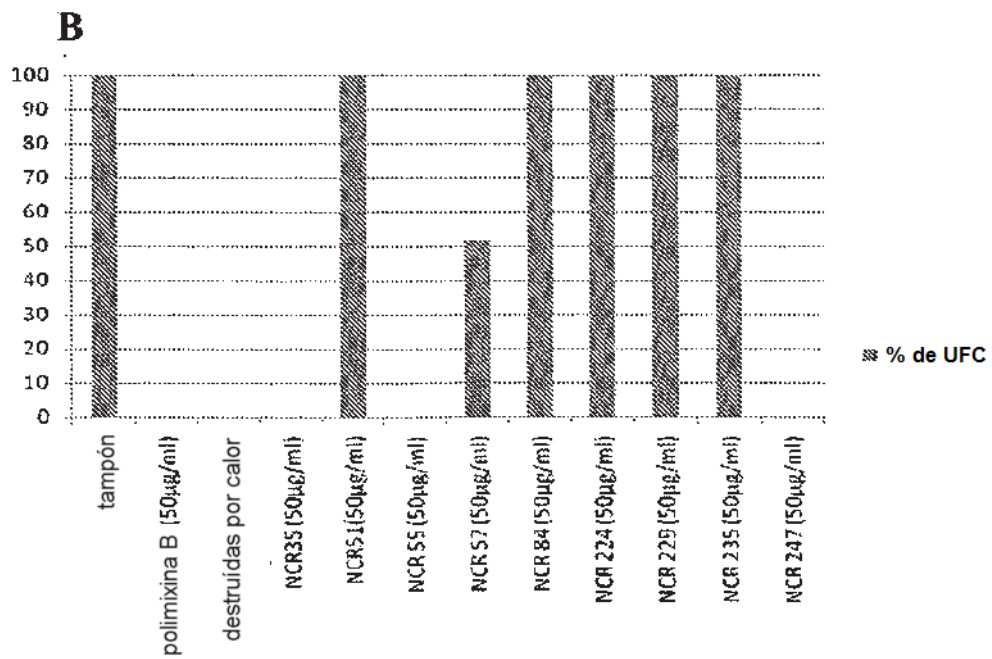


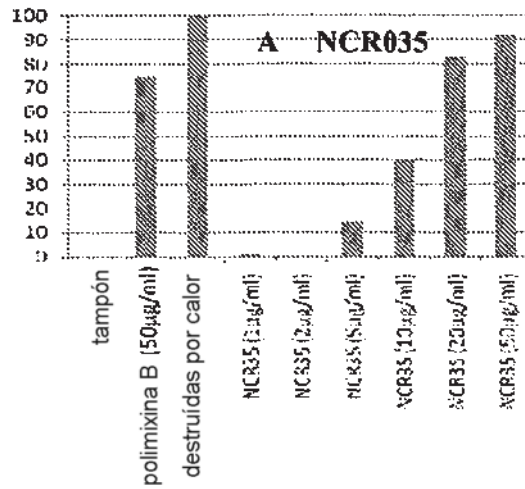
FIGURA 1I



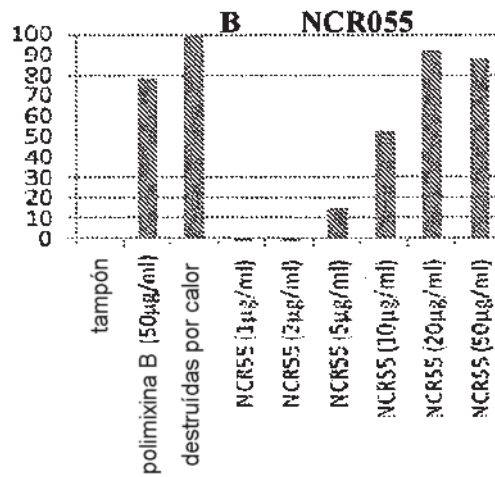
**FIGURA 2A**



**FIGURA 2B**



**FIGURA 3A**



**FIGURA 3B**



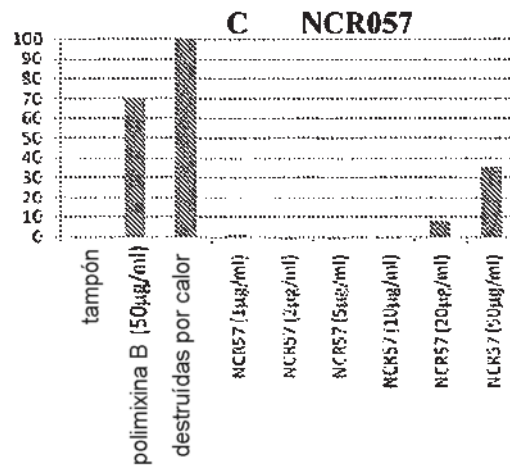


FIGURA 3C

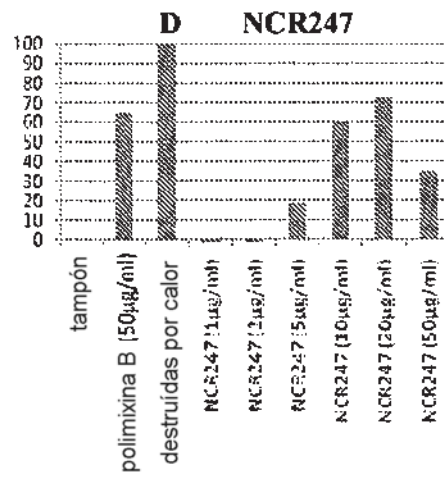
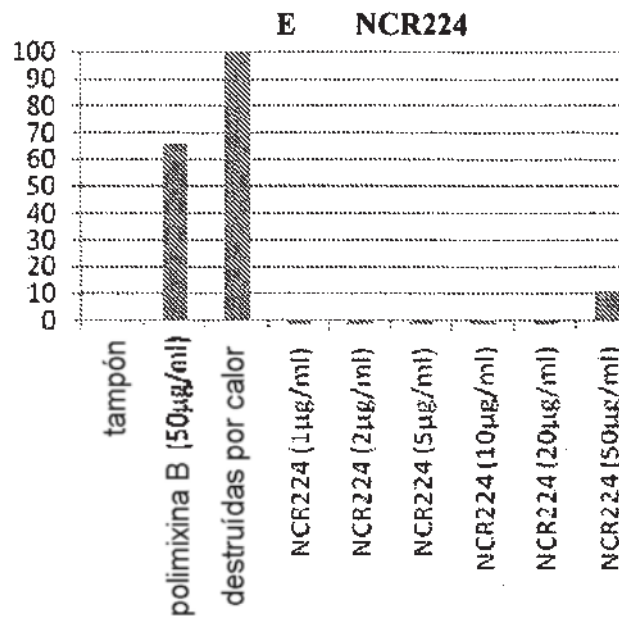
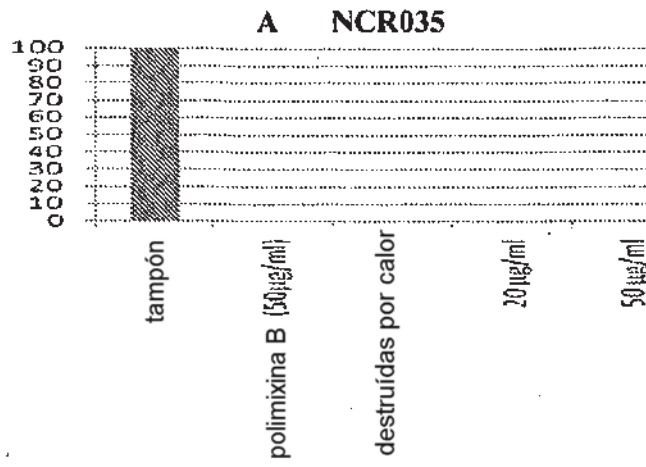


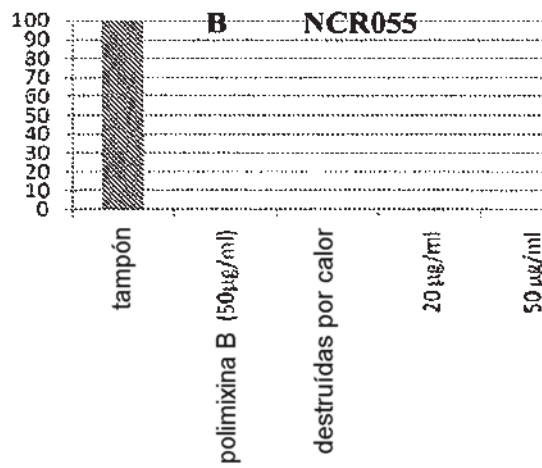
FIGURA 3D



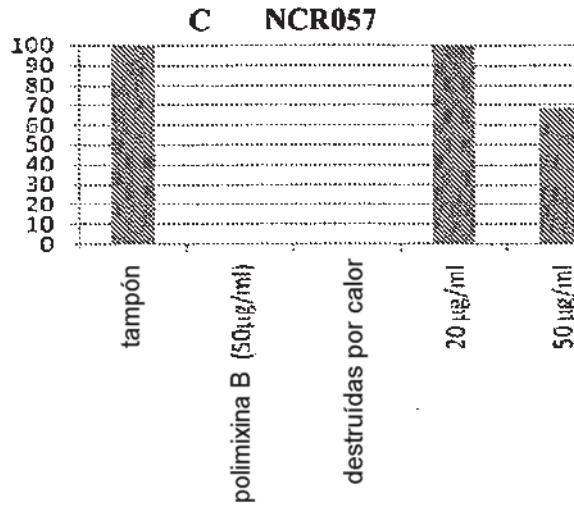
**FIGURA 3E**



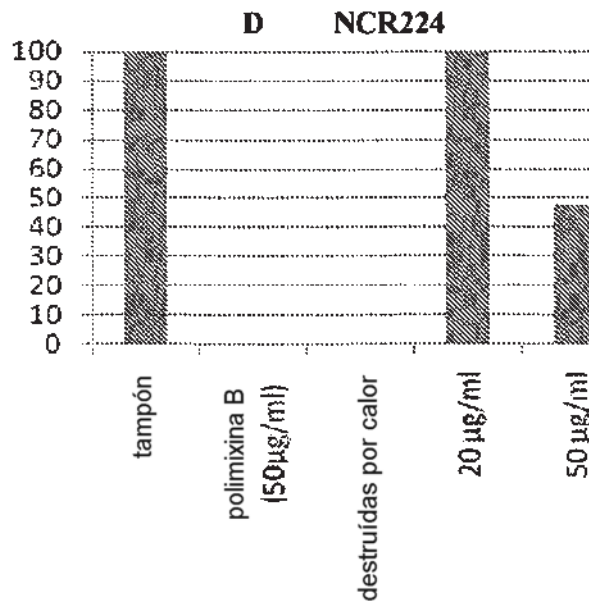
**FIGURA 4A**



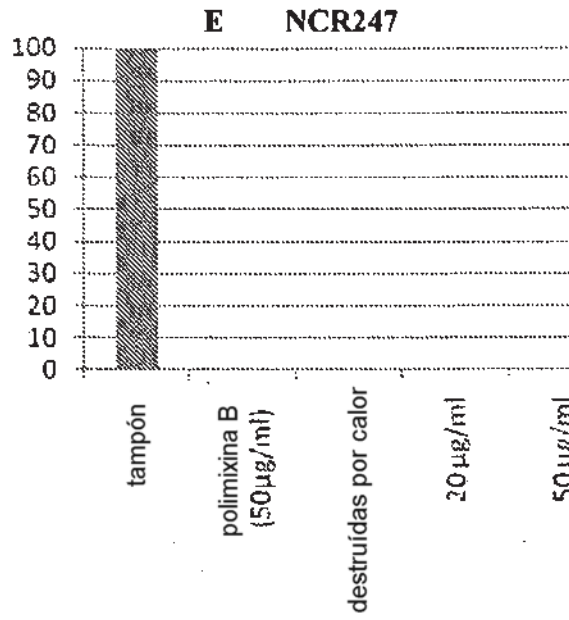
**FIGURA 4B**



**FIGURA 4C**



**FIGURA 4D**



**FIGURA 4E**

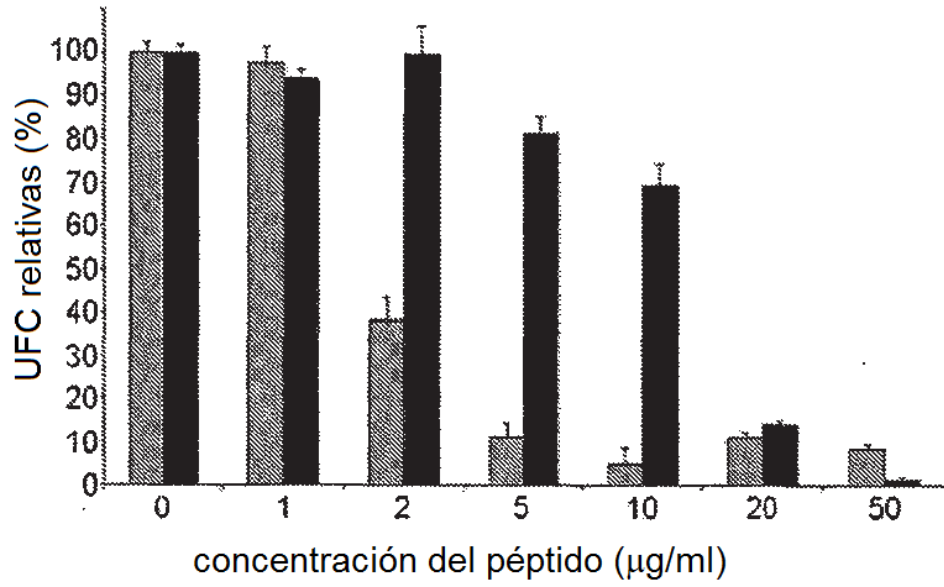
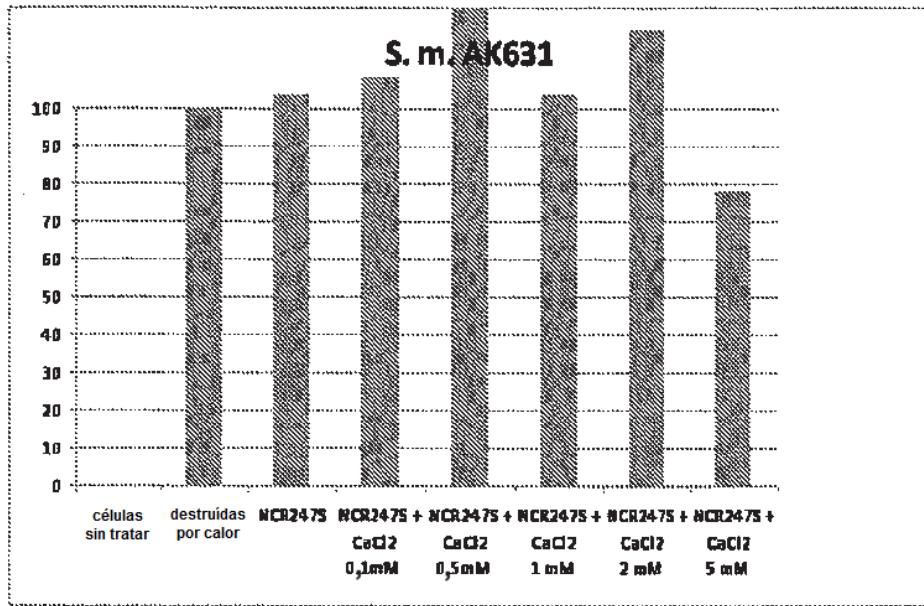
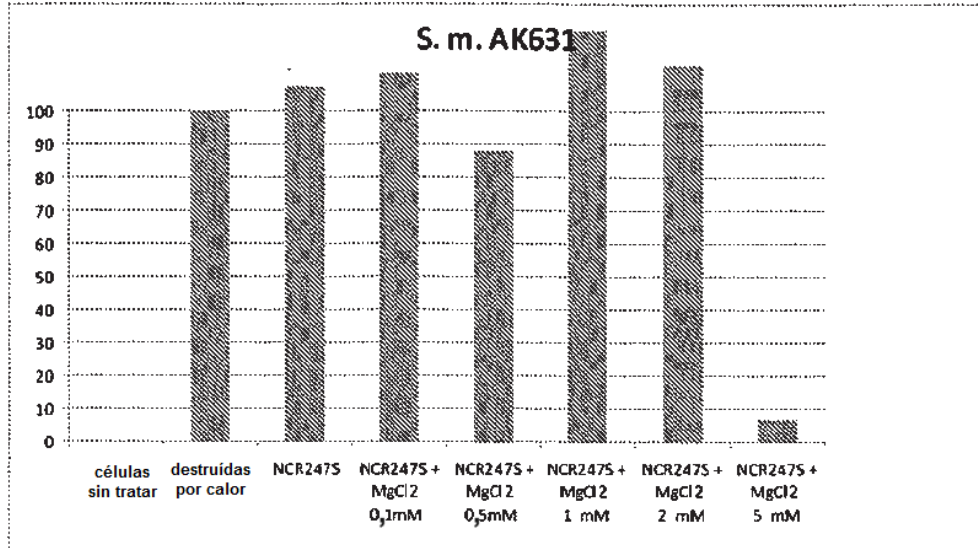


FIGURA 5



**FIGURA 6**



**FIGURA 7**



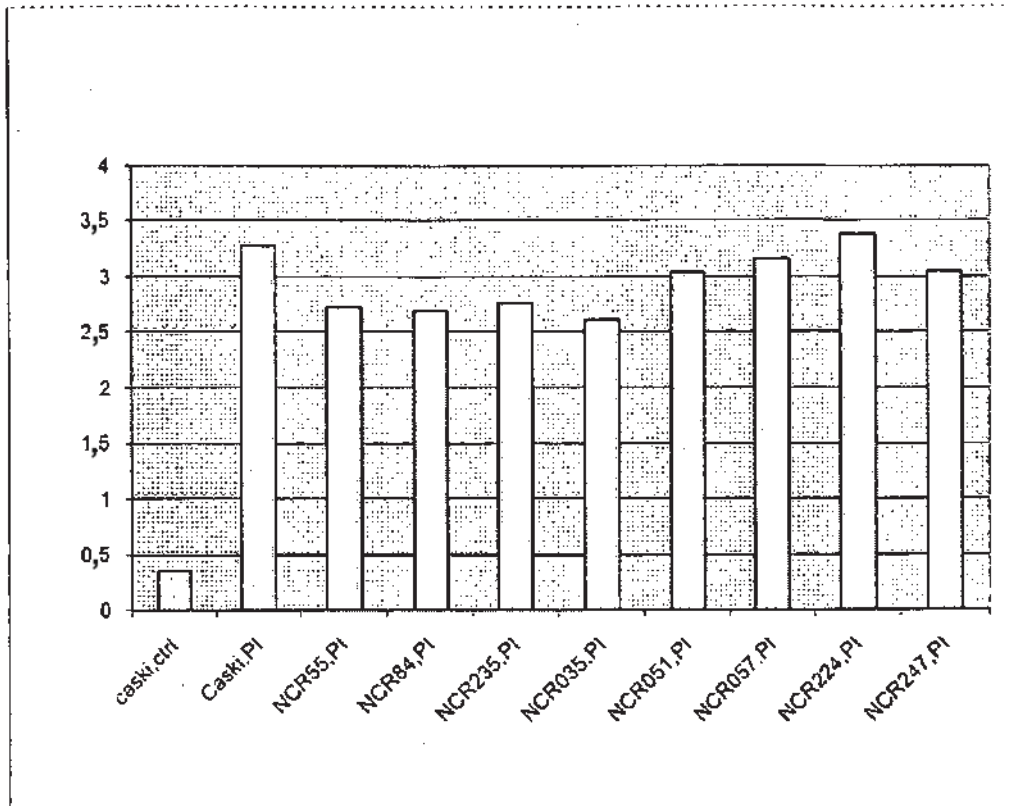
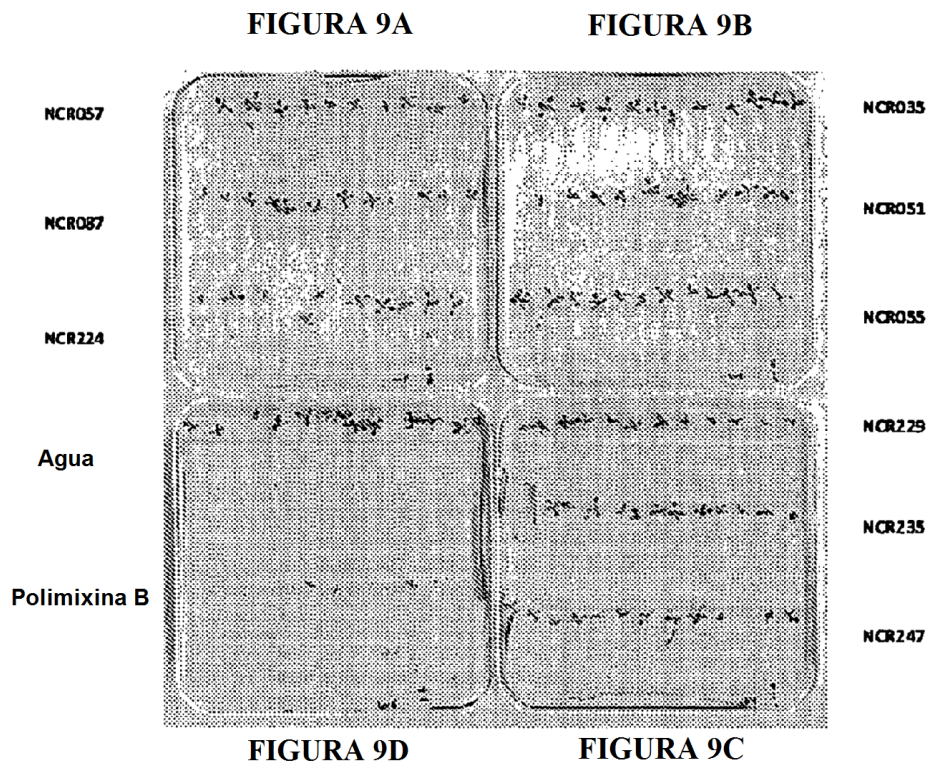


FIGURA 8



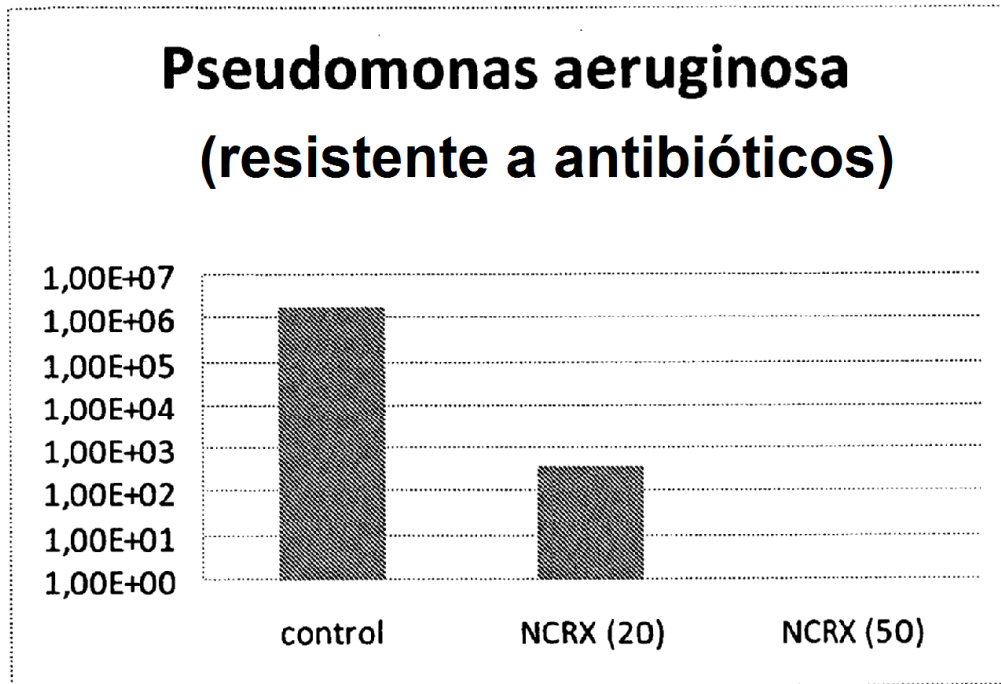


FIGURA 10

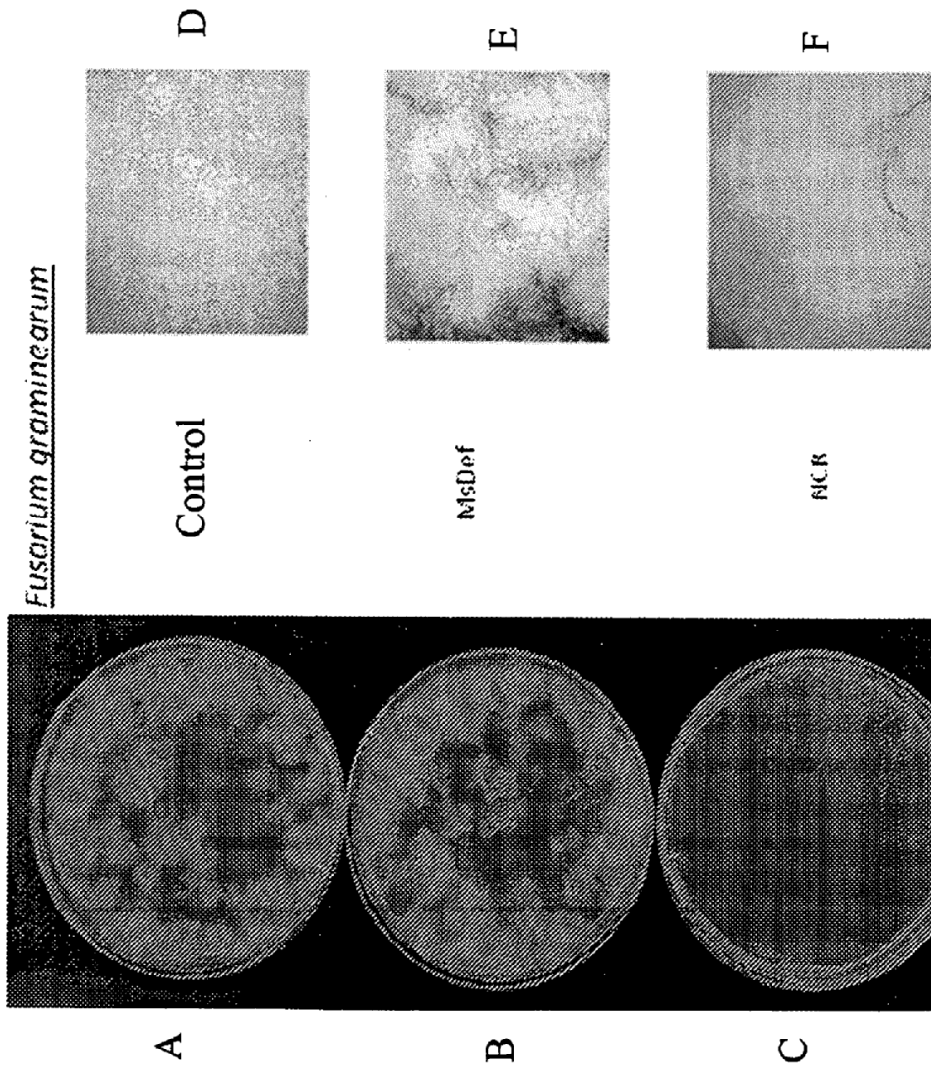


FIGURA 11

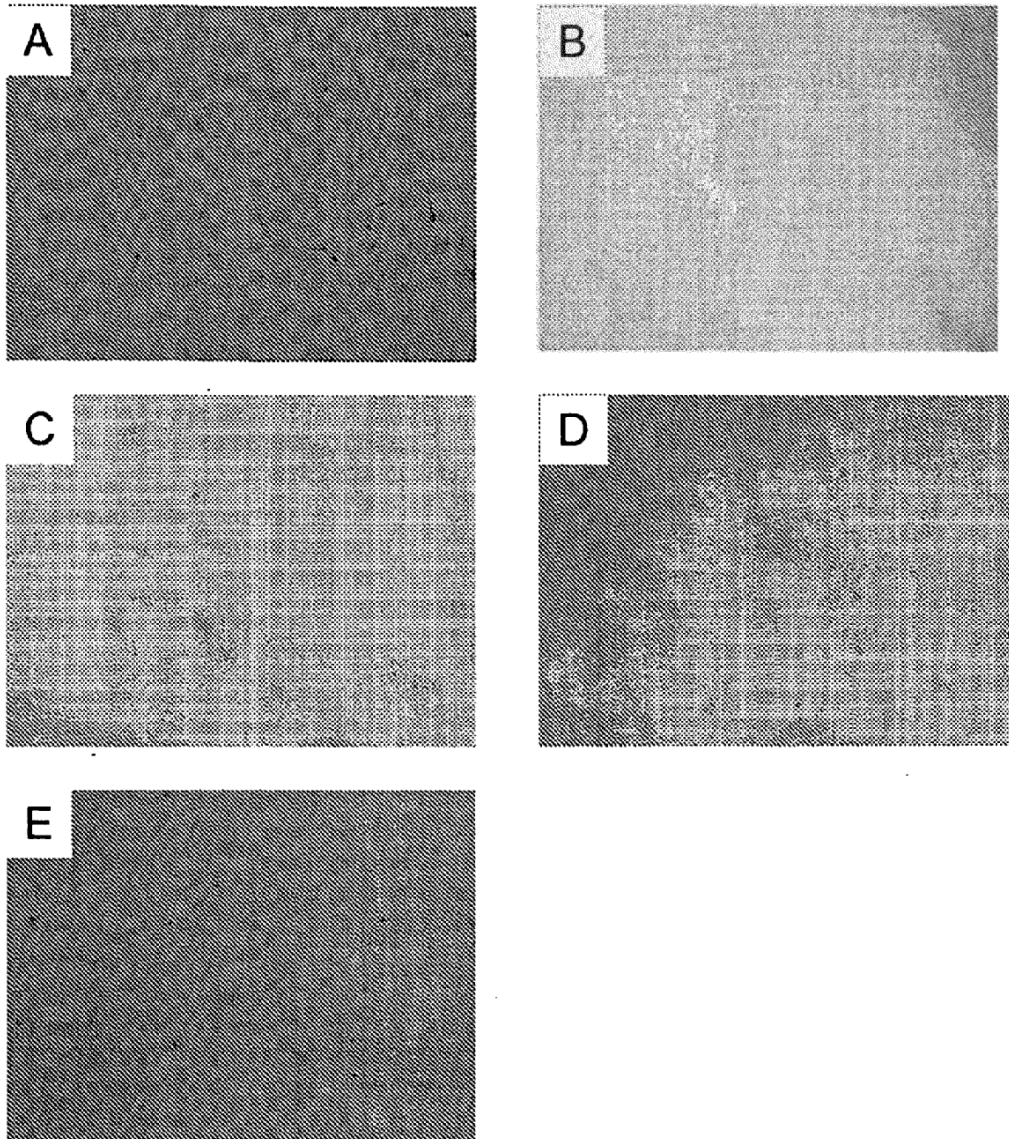
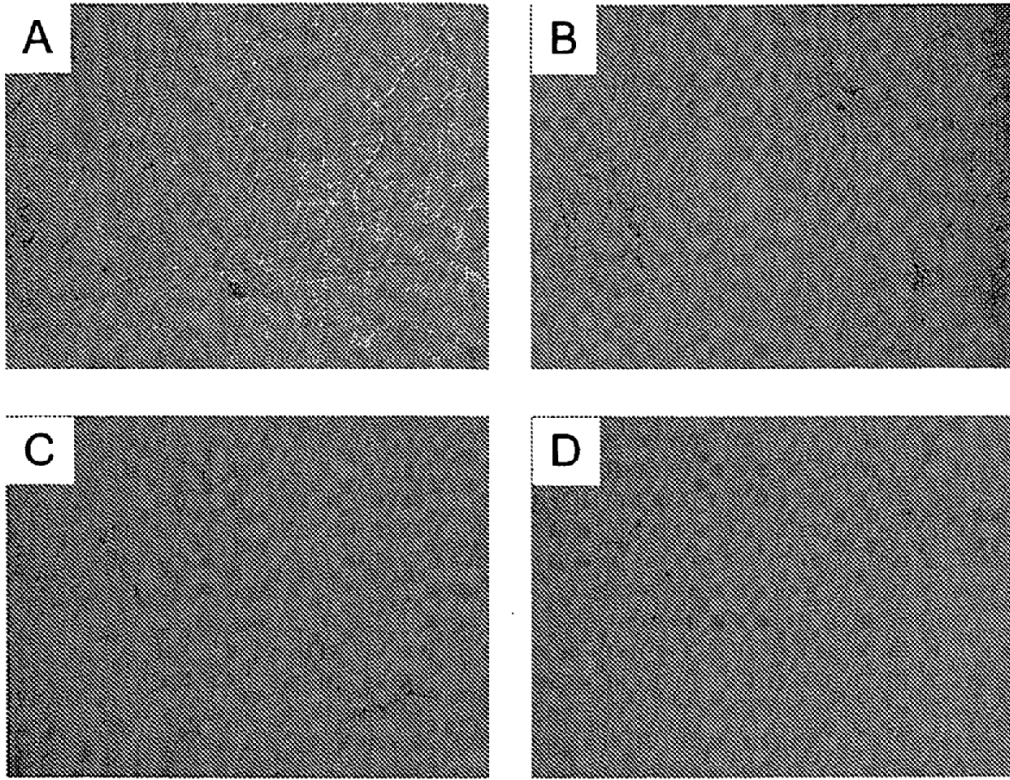
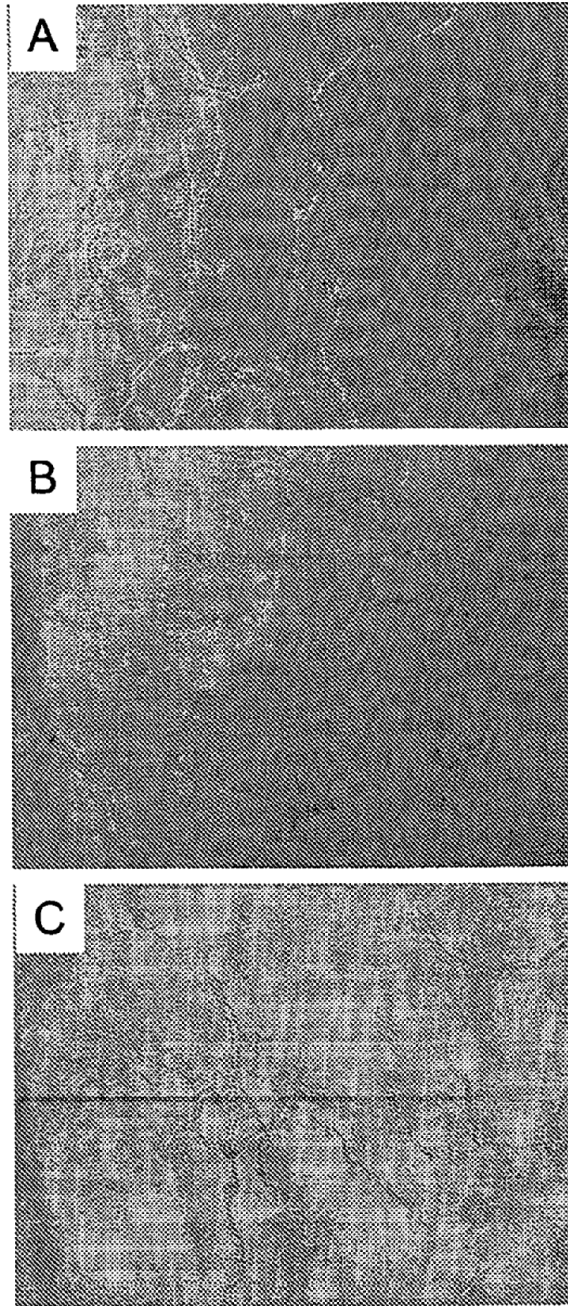


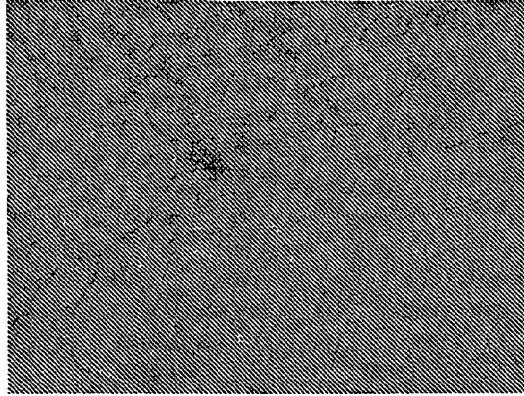
Figura 12



**Figura 13**

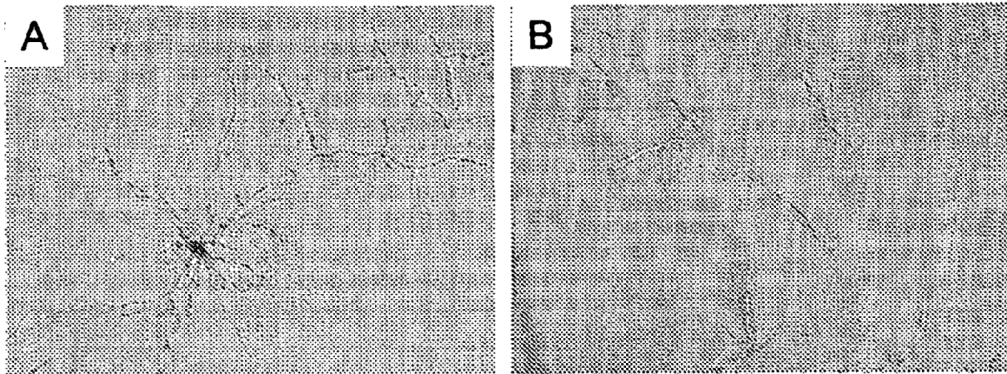


**Figura 14**

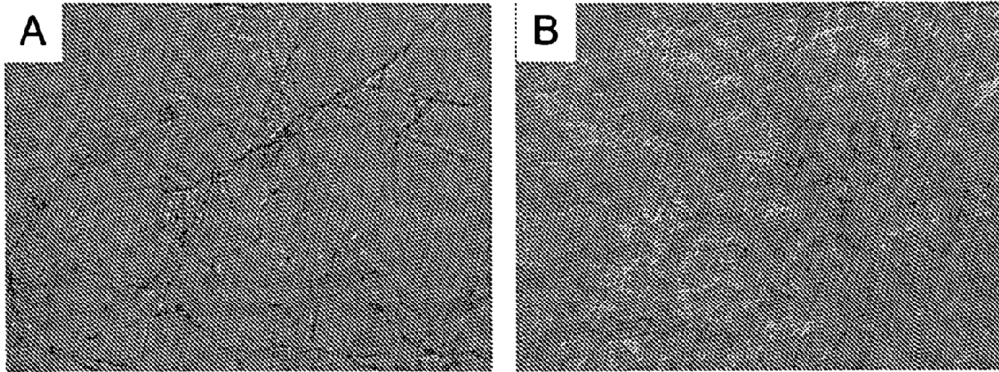


**Figura 15**

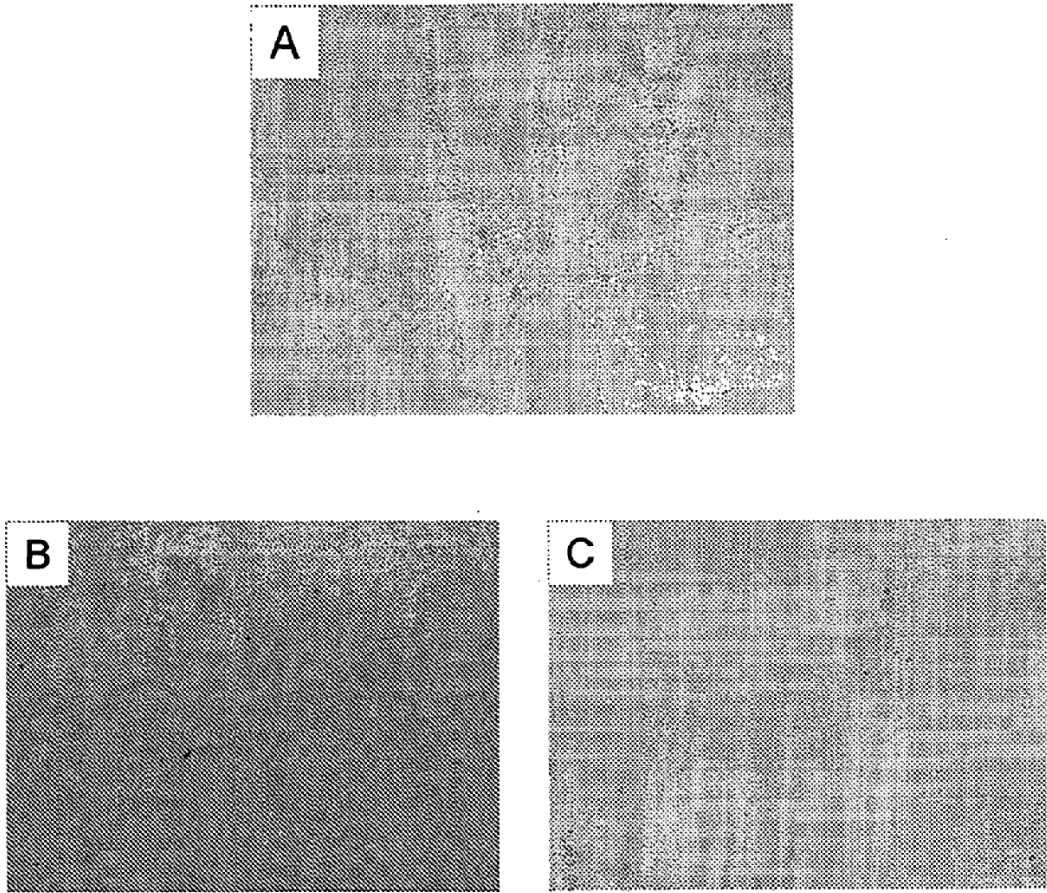




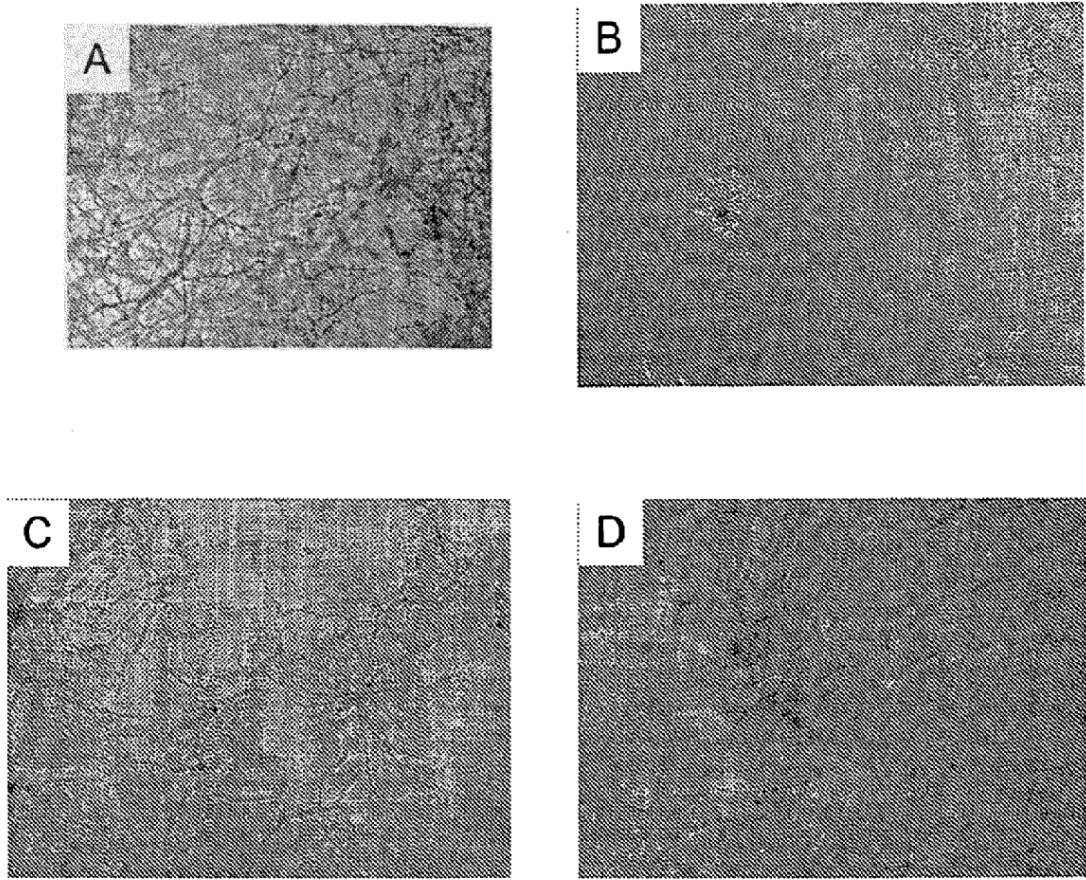
**Figura 16**



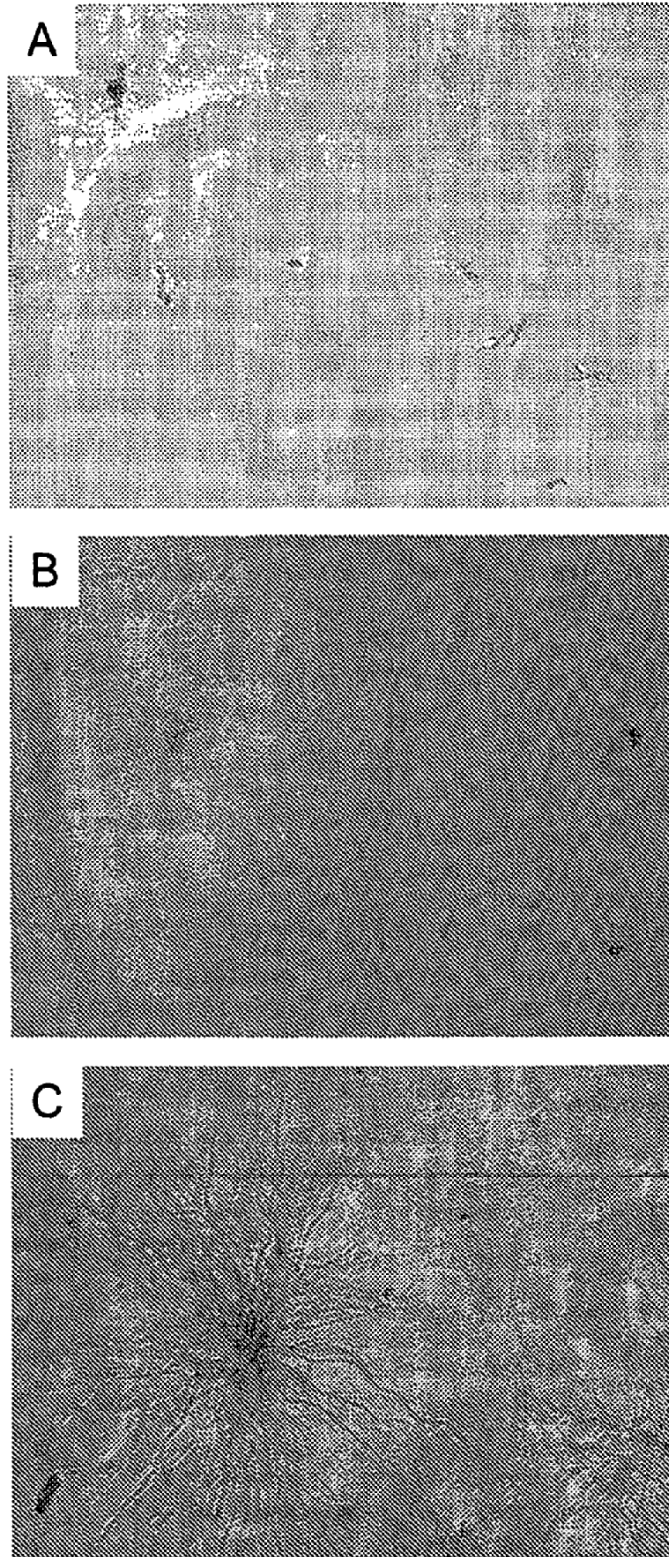
**Figura 17**



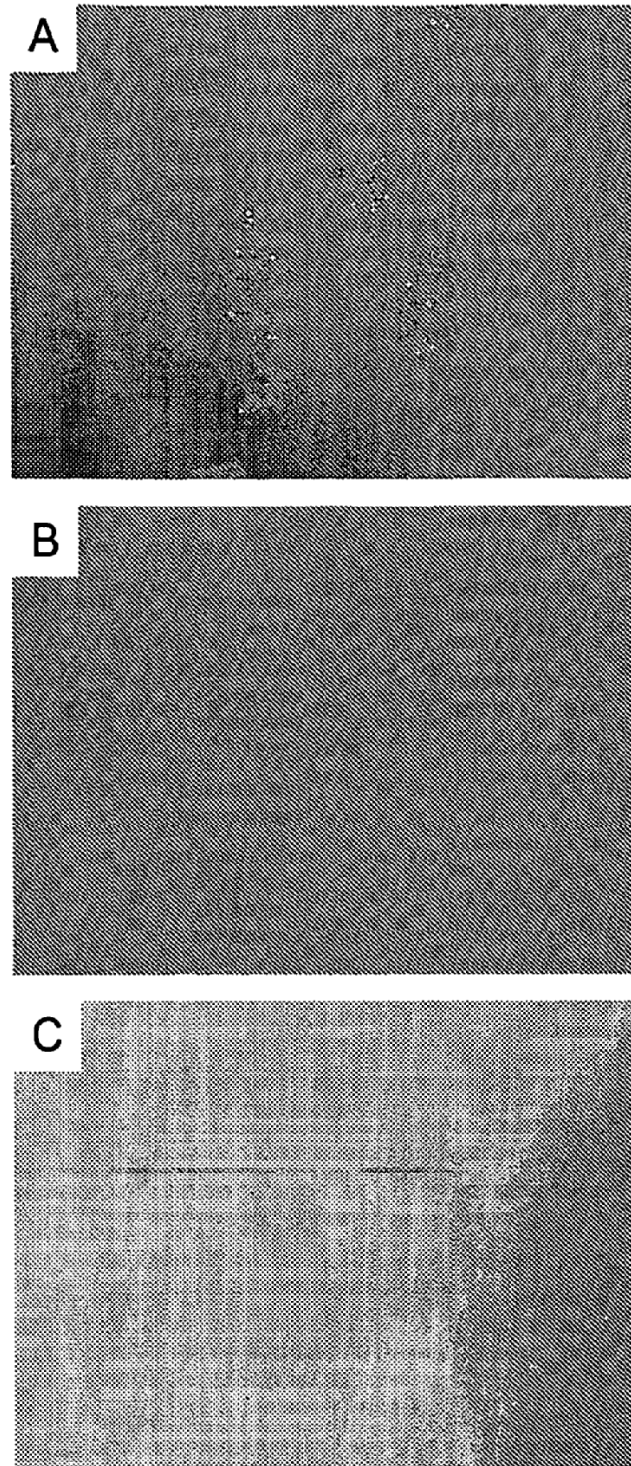
**Figura 18**



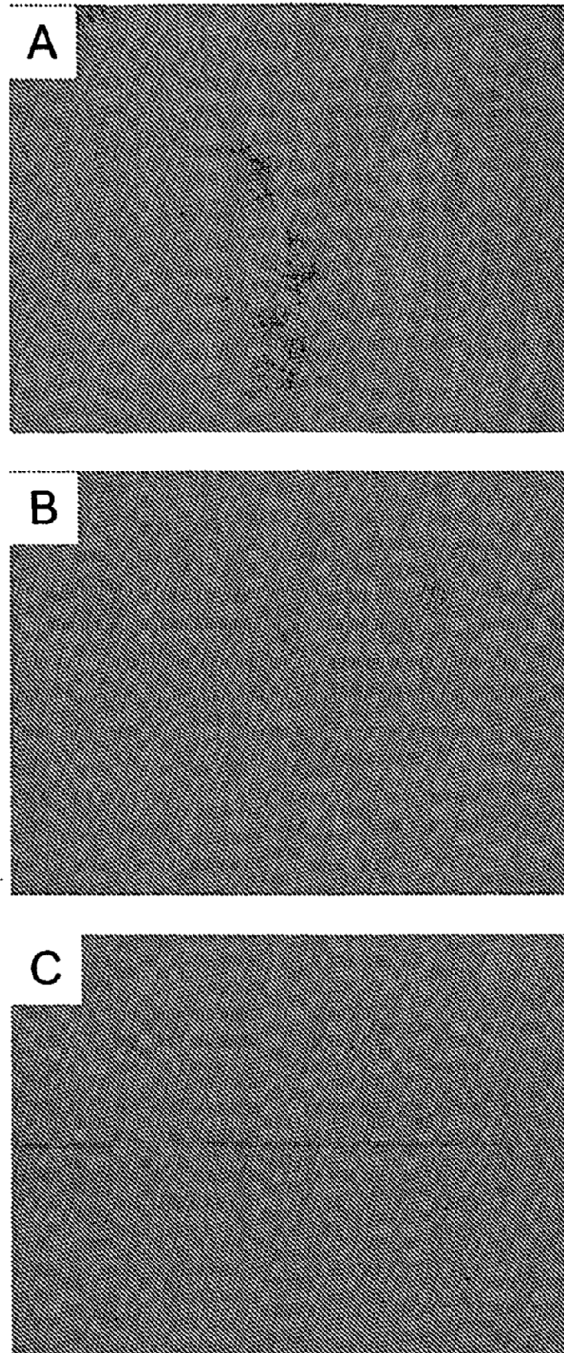
**Figura 19**



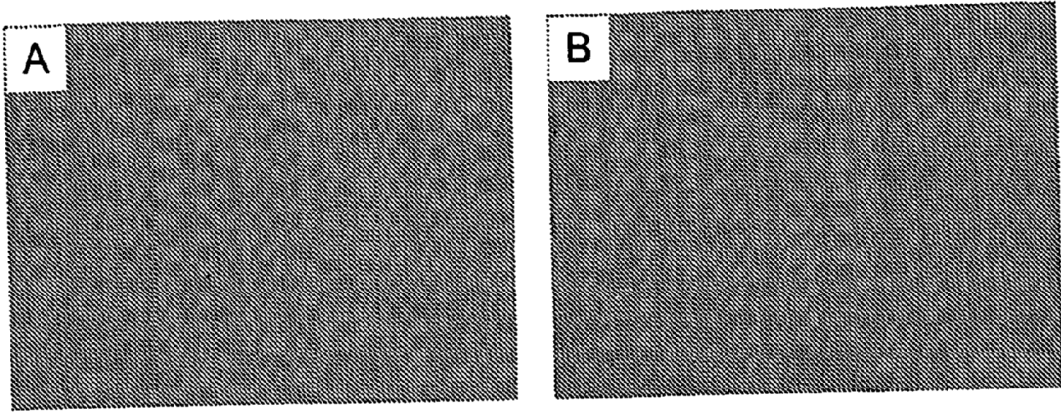
**Figura 20**



**Figura 21**

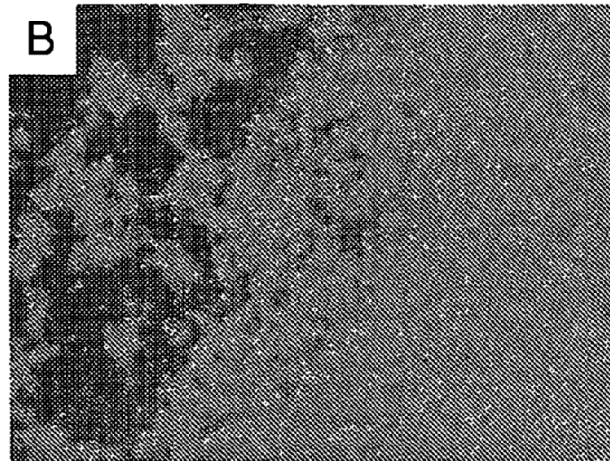
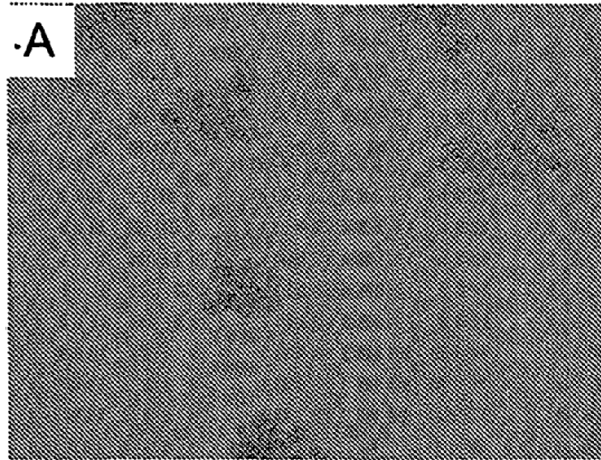


**Figura 22**

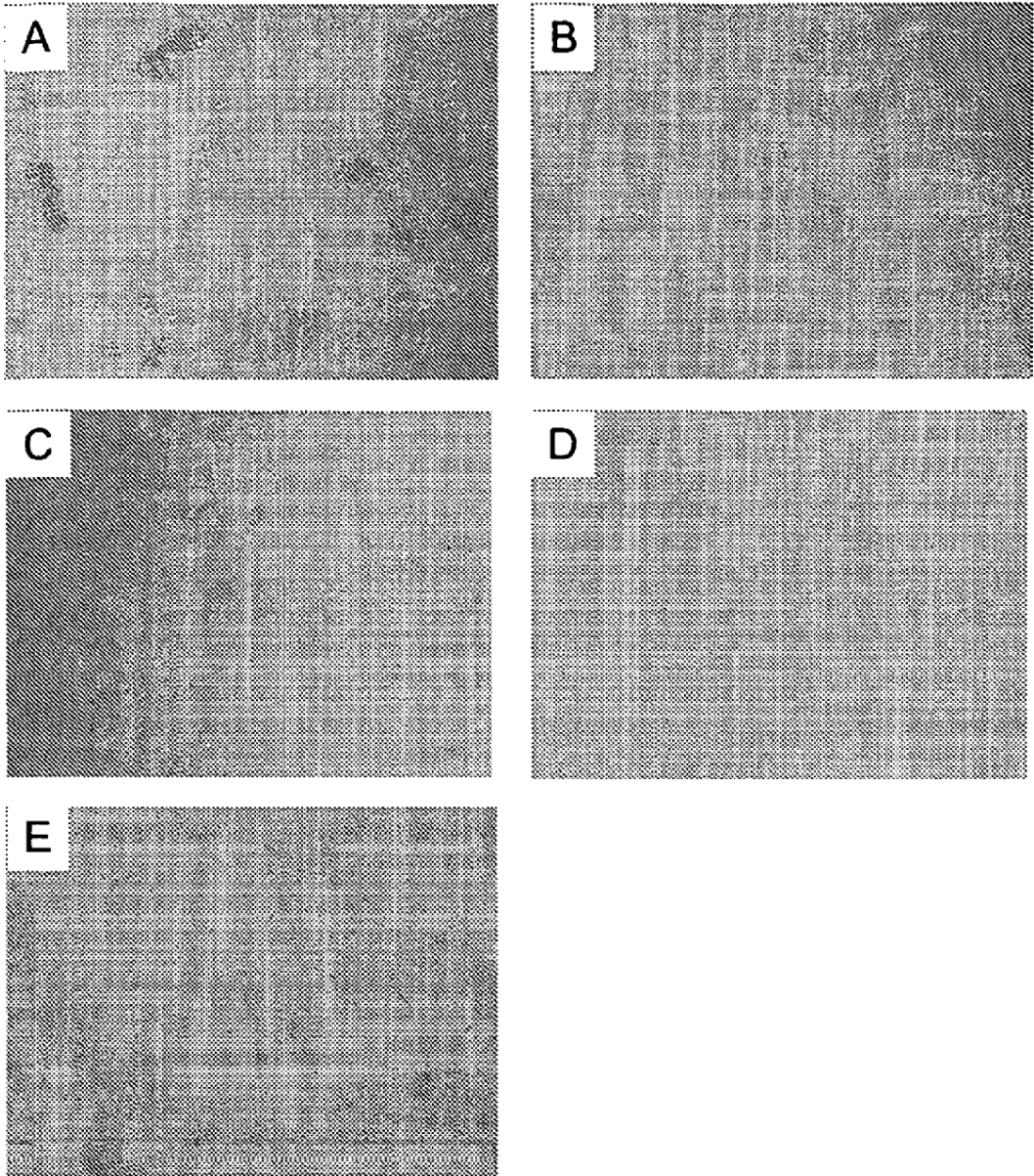


**Figura 23**

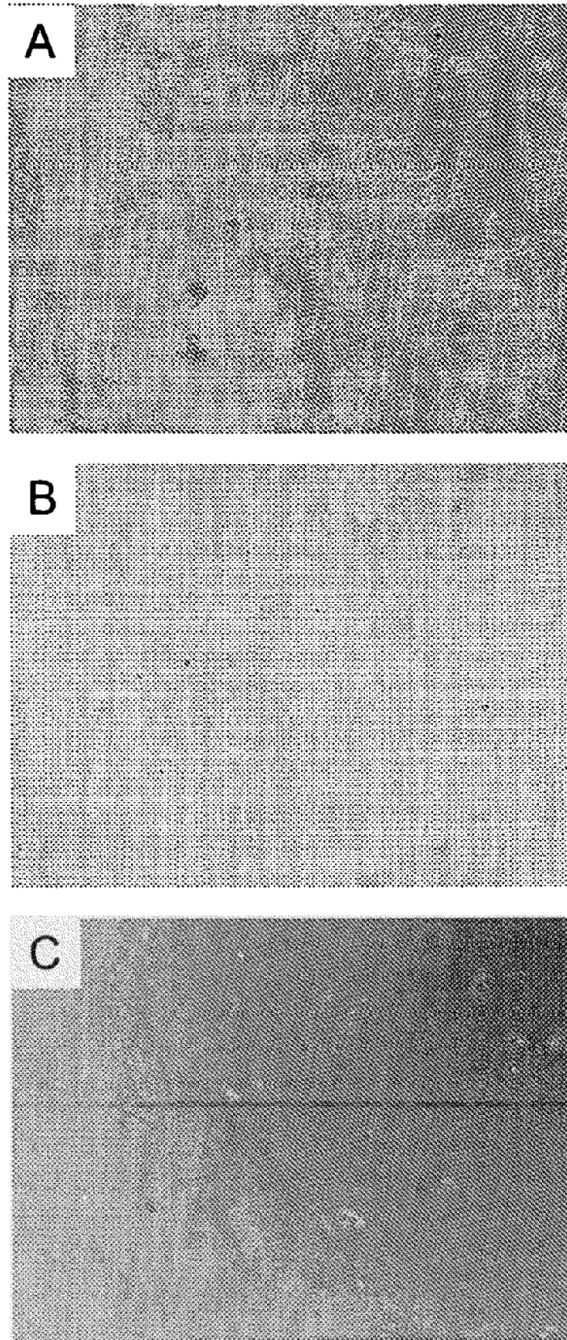




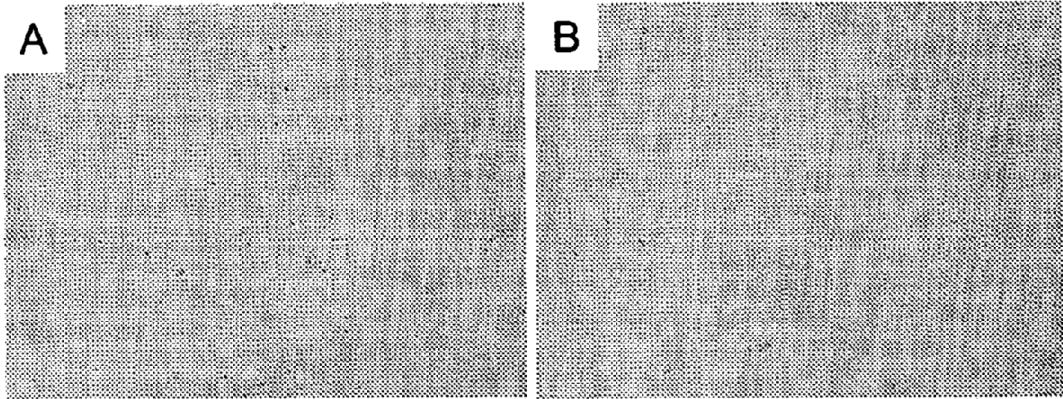
**Figura 24**



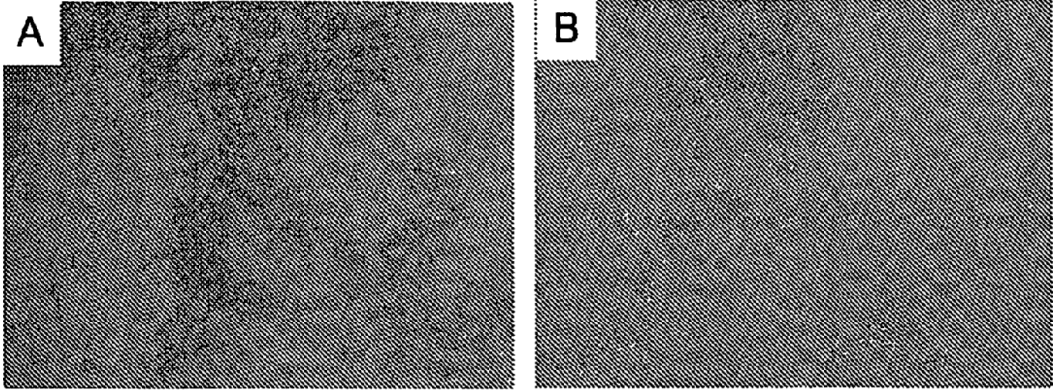
**Figura 25**



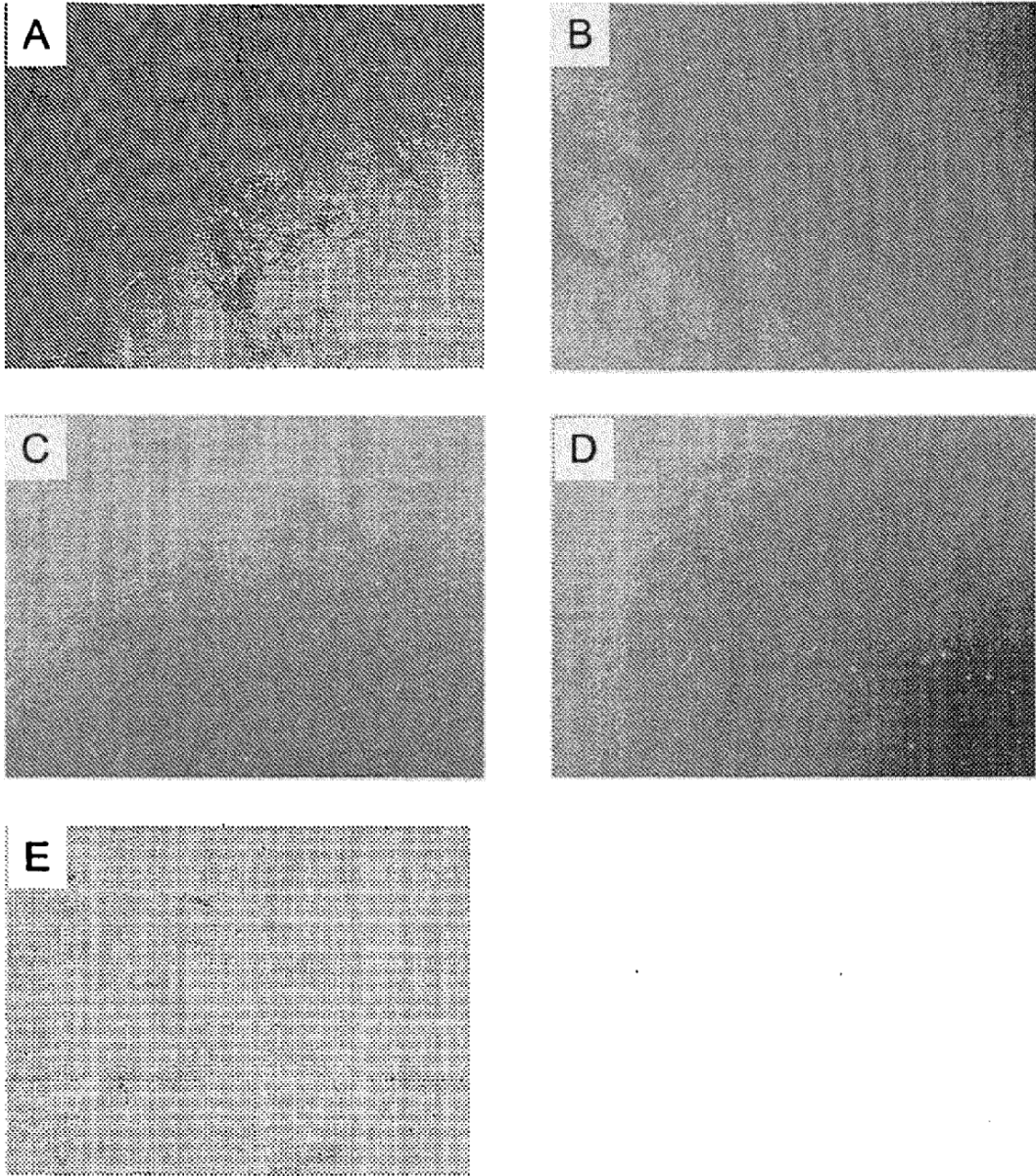
**Figura 26**



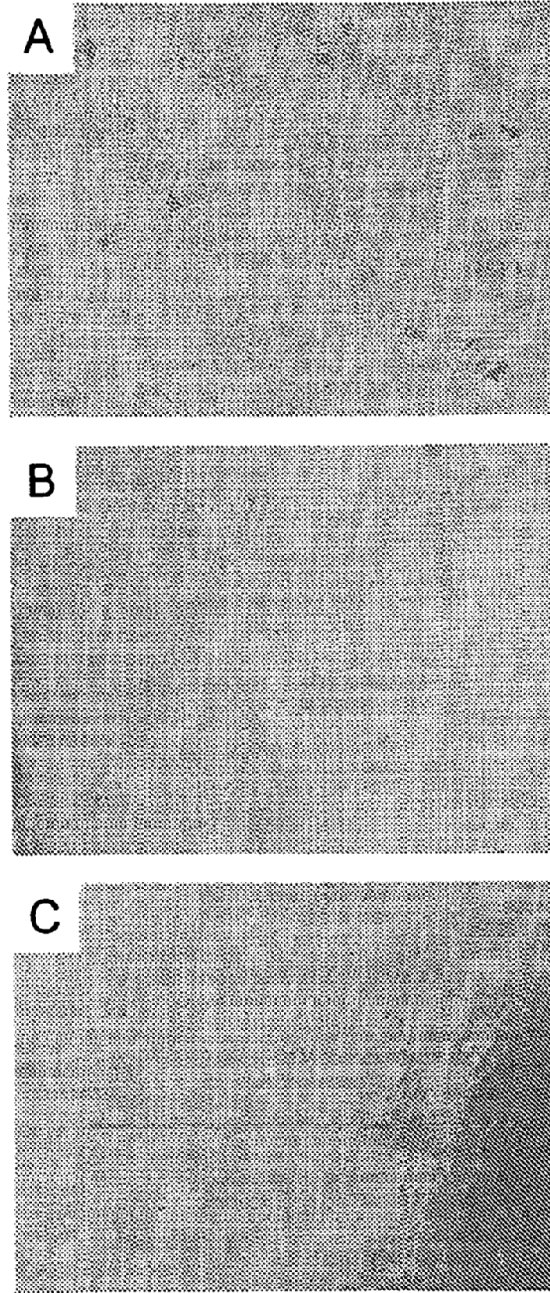
**Figura 27**



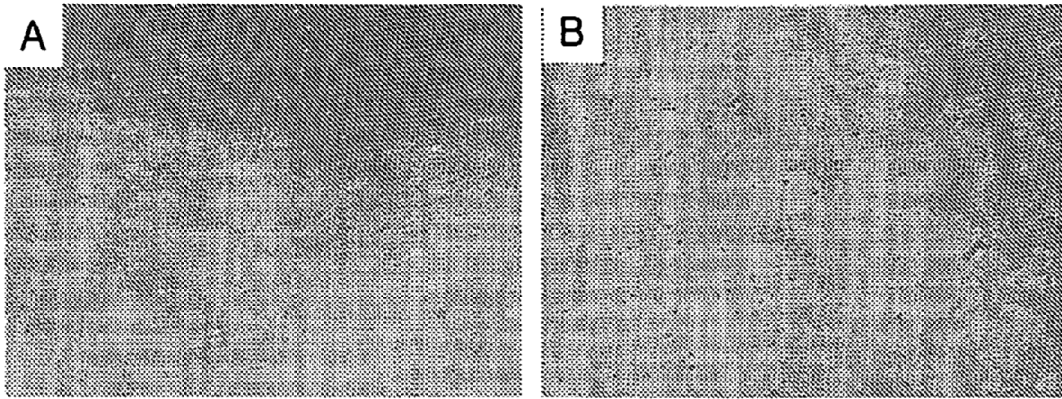
**Figura 28**



**Figura 29**

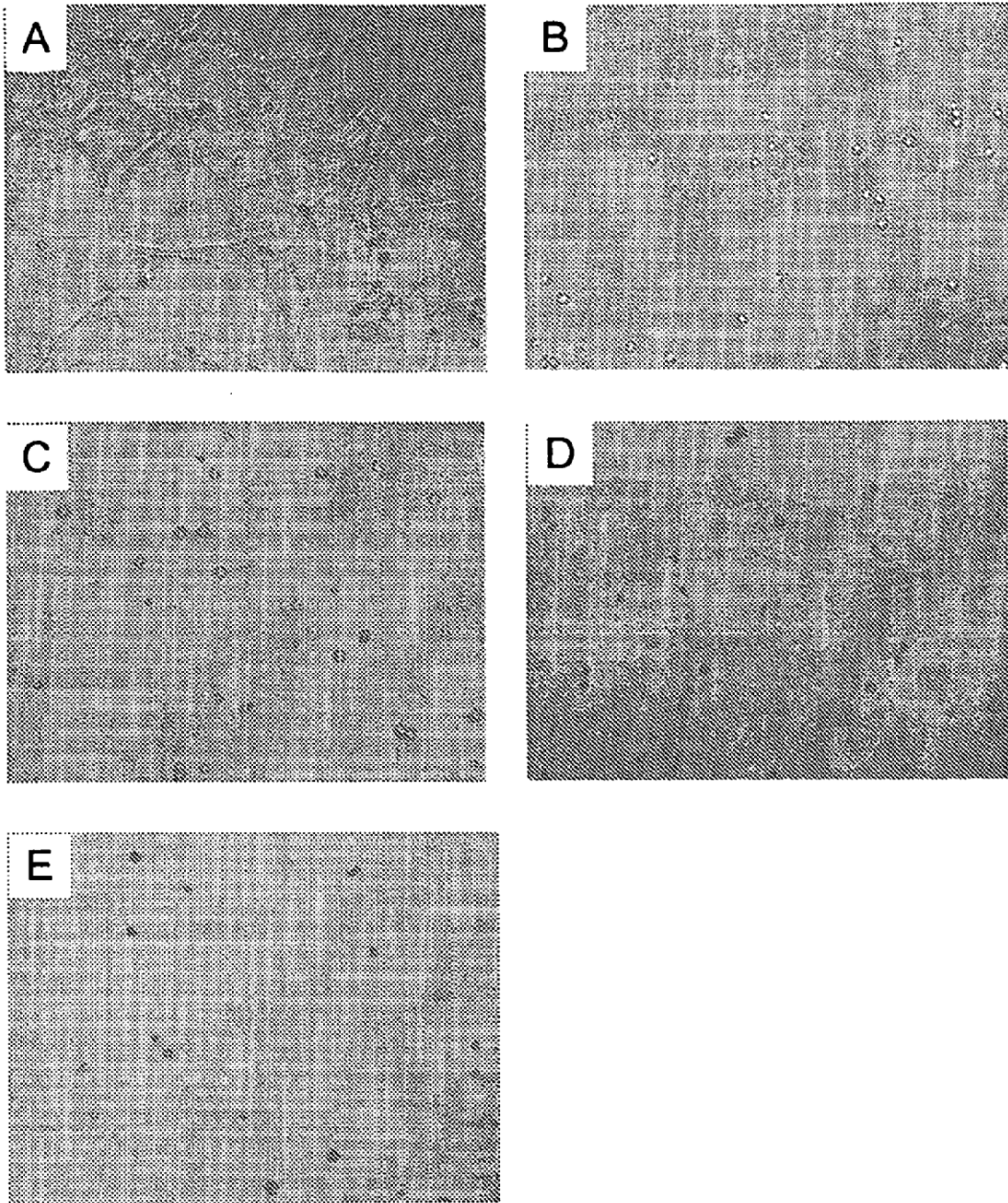


**Figura 30**

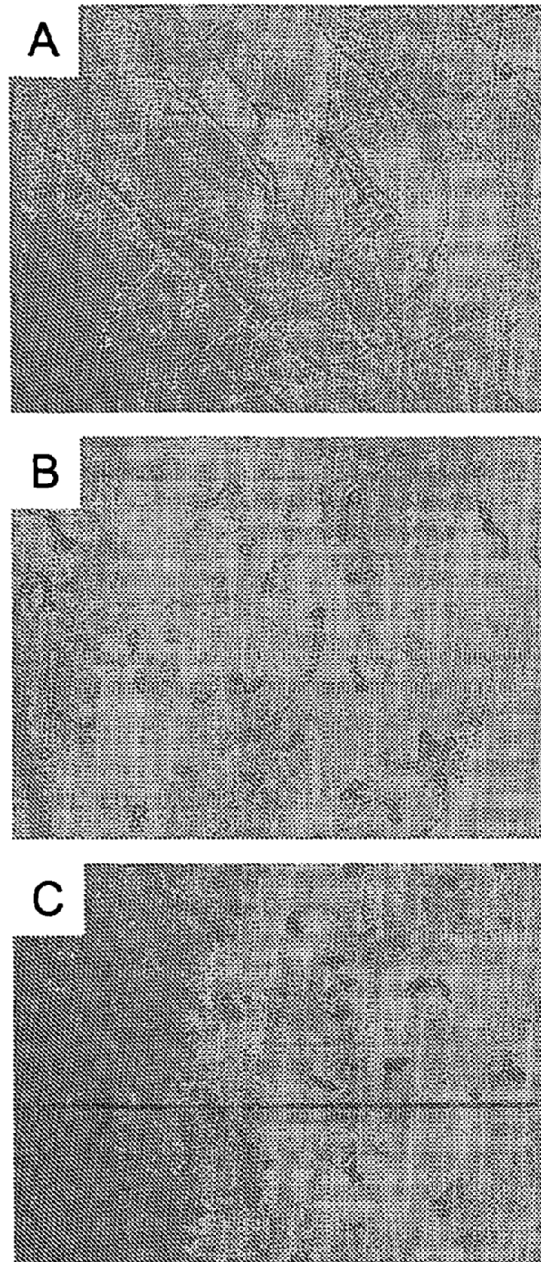


**Figura 31**

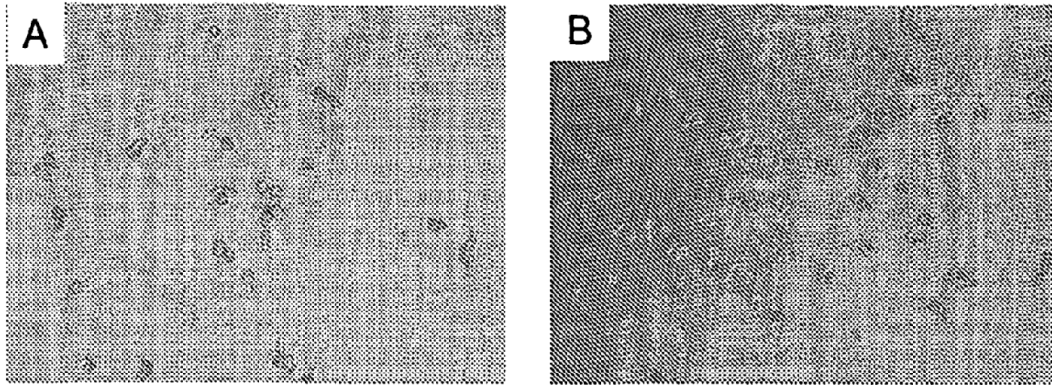




**Figura 32**



**Figura 33**



**Figura 34**

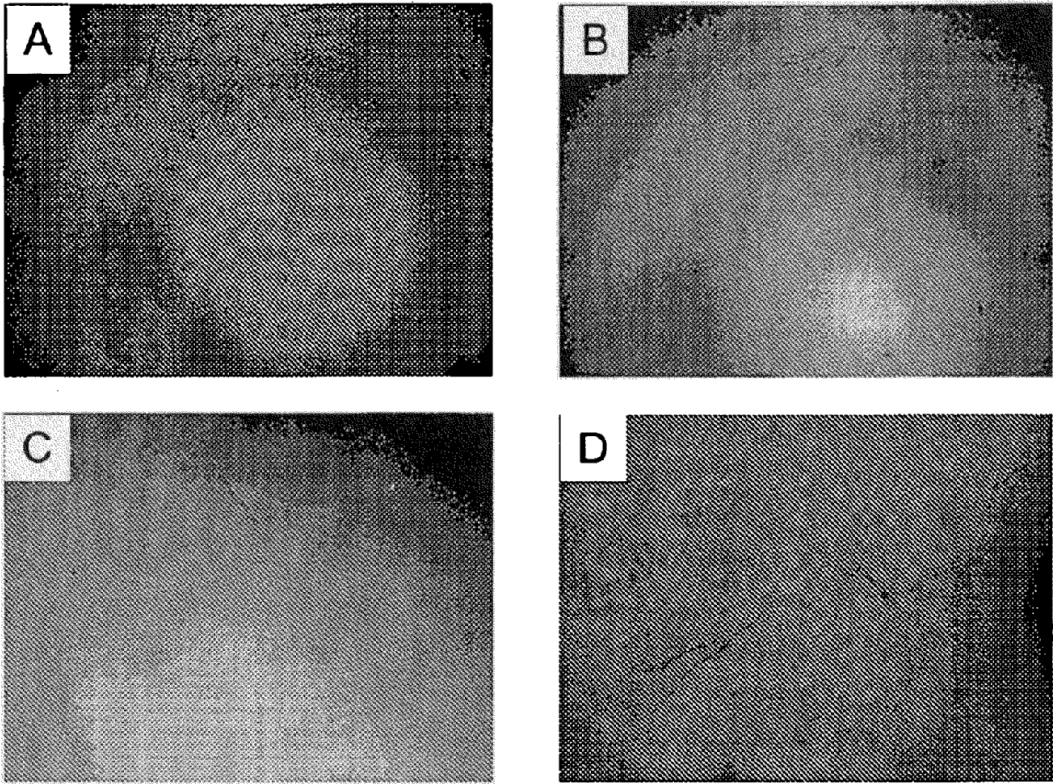
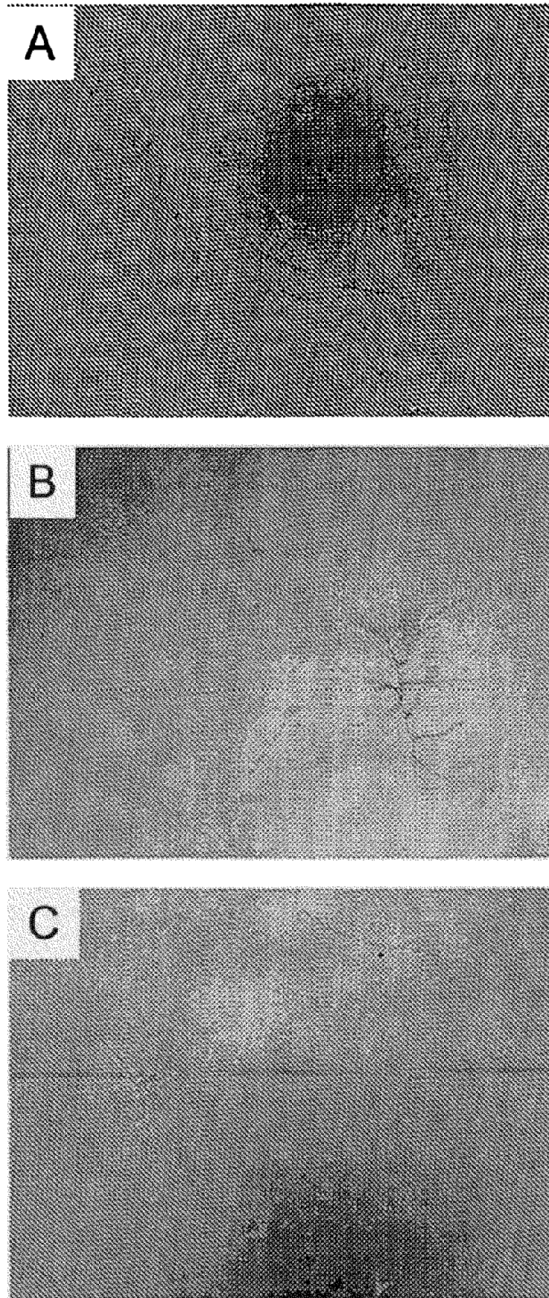
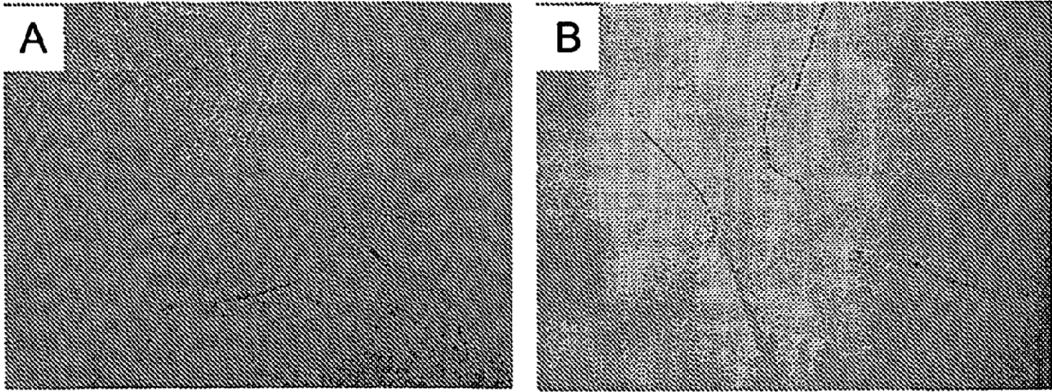


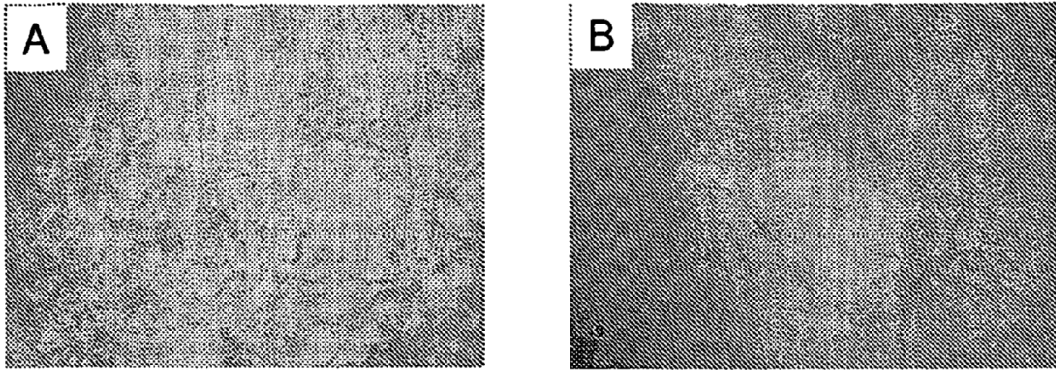
Figura 35



**Figura 36**



**Figura 37**



**Figura 38**