

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 754**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/00** (2006.01)

**C07K 7/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2010 E 12182229 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2529748**

54 Título: **Vacuna**

30 Prioridad:

**23.07.2009 AT 11622009**

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

**24.07.2015**

73 Titular/es:

**AFFIRIS AG (100.0%)  
Karl-Farkas-Gasse 22  
1030 Wien, AT**

72 Inventor/es:

**STAFFLER, GÜNTHER;  
LÜHRS, PETRA;  
DOLISCHKA, ANDREA;  
MAIRHOFER, ANDREAS;  
MATTNER, FRANK y  
SCHMIDT, WALTER**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**Observaciones :**

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

**ES 2 541 754 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

Vacuna.

5 La presente invención se refiere a un medicamento destinado a la utilización en los campos de la medicina, la inmunología, la biología molecular y la virología, preferentemente para la prevención y/o tratamiento de trastornos físicos asociados al sistema de la angiotensina activado por la renina, preferentemente la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares (ECV) asociadas a la hipertensión.

10 El sistema de la renina-angiotensina (SRA), también conocido como sistema de la renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), es un sistema hormonal que regula diferentes procesos fisiológicos en el cuerpo. La actividad del SRA se inicia mediante el corte del péptido angiotensinógeno por el enzima renina, que forma el decapeptido angiotensina I (Ang I). El producto clave del sistema de la renina es la hormona octapéptido angiotensina II (Ang II), formada por el  
15 enzima conversor de la angiotensina (ECA) a partir de Ang I. El SRA desempeña un papel clave en la regulación del volumen y el mantenimiento de la presión sanguínea. Sin embargo, la actividad excesiva del sistema de la renina se asocia a hipertensión y lesiones en órganos diana.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto que el sistema de la renina-angiotensina (SRA) se extiende mucho más allá de su papel clásico en la regulación de la presión sanguínea y el equilibrio hídrico y de sales. Aparte de  
20 regular los procesos fisiológicos y fisiopatológicos del tejido cardiovascular y de la renina, se ha descrito que el SRA actúa sobre varios tejidos adicionales, incluyendo el cerebro, el sistema endocrino, y las células sensoriales, adiposas e inmunológicas. De esta manera, el SRA también desempeña un importante papel en los procesos fisiológicos y fisiopatológicos de estos tejidos.

25 Debido a que las implicaciones fisiológicas y fisiopatológicas del SRA son extremadamente amplias, la medicación con diana en el SRA se ha convertido en una herramienta clínica clave del tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y renales, tales como la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y la nefropatía diabética. Además, diferentes estudios demuestran que el bloqueo del SRA no sólo influye sobre las enfermedades cardiovasculares relacionadas con la presión sanguínea elevada, sino que también reduce los sucesos cardiovasculares asociados a  
30 procesos inflamatorios tales como la aterosclerosis. Estos estudios básicos de investigación y animales apoyan fuertemente que la angiotensina II es un mediador proinflamatorio que induce directamente el desarrollo de la placa aterosclerótica y el remodelado cardíaco.

Además, el SRA aparentemente resulta crucial no sólo para los aspectos inflamatorios de la aterosclerosis sino  
35 también para enfermedades autoinmunitarias tales como la esclerosis múltiple.

Además, la evidencia sugiere que el bloqueo del sistema de la renina-angiotensina reduce la aparición de la diabetes de nueva aparición y reduce el riesgo de complicaciones diabéticas. Otros estudios proporcionan una vista general de los efectos de la Ang II que conducen al desarrollo de resistencia a la insulina y sus consecuencias para  
40 la diabetes. Los componentes del sistema de la renina-angiotensina presentan una interacción compleja con la acción de la insulina y el desarrollo y progresión de las enfermedades metabólicas.

#### **El SRA, los trastornos inflamatorios y los trastornos autoinmunitarios (ateroesclerosis y esclerosis múltiple)**

45 La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica que implica células vasculares, el sistema inmunitario y varios órganos. Aunque los leucocitos y las células endoteliales y de músculo liso se ha demostrado que desempeñan un papel crucial en la inflamación aterosclerótica, la evidencia reciente también apoya que presentan una actividad directa las citoquinas y las quimioquinas, factores que se ha demostrado que modulan los procesos inflamatorios. Algunos estudios recientes ahora sugieren nuevas actividades inflamatorias de la hormona peptídica  
50 angiotensina II. El sistema de la renina-angiotensina presenta una importante función en la estimulación de la inflamación, ya que la angiotensina II induce la secreción proateroesclerótica de citoquinas e incrementa la disfunción endotelial. La angiotensina II regula no sólo la secreción de citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento dentro de la pared arterial, sino que también regula la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, selectina P). Además de lo expuesto anteriormente se ha demostrado que el sistema de renina-angiotensina puede modular la activación del sistema del complemento tanto en la aterosclerosis como en las  
55 lesiones renales. Esta cascada inflamatoria activa la respuesta inflamatoria vascular mediante el incremento del reclutamiento de células inflamatorias a la capa íntima. Las células reclutadas pueden producir angiotensina II, resultando en una respuesta de retroalimentación positiva que puede mantener este círculo vicioso inflamatorio.

60 Recientemente, diferentes publicaciones han demostrado que la intersección entre enfermedades inflamatorias crónicas como la esclerosis múltiple (EM) y la más común de todas las enfermedades crónicas humanas, la aterosclerosis, podría ir más allá de la raíz "esclerosis", que es compartida por ambos términos. Demostraron que el SRA también desempeña un papel importante en la autoinmunidad, ejemplificado por la esclerosis múltiple (EM) y su modelo animal, la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE). Mediante la utilización de proteómica, los autores observaron que el SRA se encuentra regulado positivamente en las lesiones cerebrales de la EM. El  
65 bloqueo de la producción de angiotensina II con inhibidores de la ECA o la inhibición de la señalización de la

angiotensina II con bloqueantes del receptor de la angiotensina II suprimía las células TH1 y TH17 autorreactivas y estimulan las células T reguladoras específicas de antígeno CD4\_FoxP3 (células Treg). El tratamiento con inhibidores de la ECA inducía abundantes células T CD4\_FoxP3 con suficiente potencia para invertir la EAE parálitica. Por lo tanto, los autores concluyeron que la modulación del SRA es una estrategia terapéutica atractiva para la aplicación a enfermedades autoinmunitarias humanas.

### SRA y enfermedades cardiovasculares: hipertensión

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la causa principal de muerte en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente 30% de todas las muertes globales puede atribuirse a ECV. Las ECV están causadas por trastornos del corazón y los vasos sanguíneos y comprenden diversas manifestaciones. Entre ellas se incluyen el infarto de miocardio, el ictus, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal de estadio terminal. El factor de riesgo más prevalente de las ECV es la hipertensión. Más de un cuarto de la población adulta mundial presentaba hipertensión en 2000 y en caso de que no se adopten medidas adecuadas, este número seguirá incrementándose.

La hipertensión, denominada comúnmente presión sanguínea alta, se define como presión sanguínea crónicamente elevada con una presión sanguínea sistólica superior a 140 mmHg y/o una presión sanguínea diastólica superior a 90 mmHg. Las directrices definidas por la "Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure" [Comité nacional conjunto para la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la presión sanguínea elevada] proponen que las personas con una presión sanguínea de entre 120 y 139 mmHg de presión sistólica y/o una presión sanguínea de entre 80 y 89 mmHg de presión diastólica deberían considerarse prehipertensivas y requerir cambios que promuevan la salud a fin de prevenir las ECV. Por lo tanto, la reducción de la presión sanguínea es una estrategia importante en la prevención de las ECV. Como primera etapa, puede conseguirse una reducción de la presión sanguínea mediante cambios en el estilo de vida centrados en factores primarios como una dieta no saludable, la inactividad física y el tabaquismo. Sin embargo, el tratamiento de la hipertensión esencial requiere terapias específicas. Un regulador clave de la presión sanguínea es el sistema de la renina-angiotensina (SRA), el cual se ha convertido en una diana atractiva para la intervención terapéutica. Por lo tanto, los fármacos que actúan específicamente sobre componentes del SRA se han convertido en importantes herramientas clínicas en el tratamiento de la hipertensión.

La ruta del SRA es una cascada que se inicia con el corte de la angiotensina por parte de la renina. La renina es una aspartilo proteasa sintetizada y almacenada principalmente en los gránulos de las células yuxtglomerulares en el riñón y presenta una elevada especificidad de sustrato para el angiotensinógeno. El angiotensinógeno es formado principalmente y secretado constitutivamente a la circulación por las células hepáticas. La renina la corta en el extremo N, formando el decapeptido angiotensina I (Ang I, el péptido 1-10), que es rápidamente convertido en el octapéptido biológicamente activo angiotensina II (Ang II, el péptido 1-8). En contraste con Ang II, Ang I aparentemente no presenta actividad biológica y existe únicamente como precursor de Ang II. El corte de Ang I está mediado básicamente, aunque no exclusivamente, por el enzima conversor de la angiotensina (ECA). Esta metaloproteína unida a membrana se expresa sobre la superficie de las células endoteliales, encontrándose las concentraciones más altas en el epitelio vascular del pulmón. Por otra parte, se ha encontrado que la ECA quimasa produce Ang II. La Ang II también puede ser generada directamente a partir del angiotensinógeno por enzimas como la tonina y la catepsina. Además, pueden encontrarse en la circulación otros péptidos funcionales derivados de Ang I y de Ang II. Estos son generados por aminopeptidasas, carboxipeptidasas o endopeptidasas y entre ellos se incluyen Ang(1-9), Ang(1-7), Ang III (el péptido 2-8) y Ang IV (el péptido 3-8). Una carboxipeptidasa, conocida como enzima conversor de la angiotensina II (ECA2), actúa sobre Ang I así como sobre Ang II. La ECA2 genera Ang1-9 a partir de Ang I y Ang1-7 a partir de Ang II. Ang1-9 seguidamente puede ser convertida en Ang1-7 por la ECA. En contraste con la Ang II, que eleva la presión sanguínea y aparentemente es el mediador principal del remodelado vascular en la hipertensión, el péptido Ang1-7 estimula la vasodilatación y de esta manera podría contrarrestar las acciones potencialmente dañinas de la Ang II. El péptido Ang1-7 actúa mediante su receptor, el producto del oncogén mas (MAS).

Se considera que Ang II y Ang 1-7 son los péptidos efectores principales del SRA, mientras que Ang III y Ang IV presentan cierta actividad menor (aproximadamente 40% de la actividad de Ang II). Las acciones de Ang II están mediadas principalmente por dos receptores de siete receptores transmembrana denominados receptores de Ang II de tipo I (AT1, subtipos 1a y 1b) y de tipo 2 (AT2). Los subtipos de AT1 y de AT2 se unen a Ang II de manera similar pero presentan una localización celular diferente y se expresan diferencialmente en diversos tejidos. La mayor parte de las acciones hipertensinogénicas de Ang II se atribuyen al receptor AT1.

En todo el cuerpo Ang II es un potente vasoconstrictor. En los riñones constriñe las arteriolas glomerulares, incrementado de esta manera la presión sanguínea arterial sistémica y reduciendo el flujo sanguíneo. En el córtex adrenal, provoca la liberación de aldosterona, que, a su vez, causa que los túbulos renales reabsorban más sodio y agua de la orina. También actúa sobre el sistema nervioso central, incrementando el apetito de la persona para la sal y provocando sensación de sed. Además, Ang II estimula la liberación de la hormona antidiurética (HAD).

El papel clásico de los componentes del SRA es actuar como factores endocrinos con el fin de mantener la presión sanguínea y los electrolitos, así como el equilibrio de líquidos. Además de este SRA circulante, existe una cascada local generadora de angiotensina en varios tejidos. El denominado SRA de los tejidos puede actuar localmente como un factor paracrino y/o autocrino y puede operar, globalmente o en parte, de manera independiente de la contrapartida circulante.

En la actualidad pueden encontrarse varios fármacos en el mercado para el tratamiento de la hipertensión. Comprenden, por ejemplo, diuréticos y bloqueantes del canal del calcio y entre ellos se incluyen numerosos fármacos con dianas específicamente en componentes del SRA. Entre estos últimos se incluyen inhibidores de la ECA que actúan uniéndose al sitio activo de la ECA e interfiriendo con la capacidad del enzima de unirse y cortar sus sustratos. Son efectos secundarios característicos de los inhibidores de la ECA, la tos seca y la hipotensión/edema angioneurótico de primera dosis. Otra clase de fármacos con diana en el SRA son los bloqueantes del receptor de angiotensina (AT1) (los BRA). Los BRA interfieren específicamente con la función de Ang II mediante el bloqueo de la unión de la angiotensina II al receptor AT1. Recientemente un nuevo compuesto con diana en el SRA, la aliskerina, un fármaco que inhibe la renina, ha sido lanzado al mercado.

También se ha propuesto en la técnica la utilización de antagonistas de Ang II que muestran una afinidad de unión más alta para el receptor AT1 que Ang II. En el documento WO 2005/044313 A se dan a conocer compuestos que pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades cardíacas, enfermedades asociadas a la fibrosis y la aterosclerosis. Los compuestos dados a conocer en el documento WO 2005/044313 A comprenden un octapéptido que presenta la fórmula X1X2VYIHPX3, en la que X1 puede ser cualquier residuo aminoácido, X2 es arginina o arginina N-alquilada o un mimético de la arginina, y X3 puede ser un residuo aminoácido que contiene una cadena lateral hidrófoba. Estos compuestos presentan una afinidad de unión más alta al receptor AT1 que la angiotensina II (actividad antagonista).

En el documento GB 2001653 A se da a conocer un compuesto derivado de la angiotensina II y que presenta la fórmula general XRVYIHPY, en la que X representa un grupo acilo alifático  $\alpha$ -aminooxi e Y puede ser leucina, isoleucina, alanina o treonina. Dicho compuesto puede ser utilizado en el tratamiento de la hipertensión renal.

Los documentos WO 2002/087504 A, WO 2001/043761, WO 2001/098325 A y WO 2000/002905 A proporcionan compuestos que funcionan como análogos de la angiotensina II.

Aunque se encuentran disponibles en el mercado diferentes fármacos para tratar la hipertensión, ésta sigue sin estar adecuadamente controlada. El pobre éxito global del tratamiento reside, por una parte, en la naturaleza asintomática de la hipertensión y, por otra parte, en la necesidad de un tratamiento a largo plazo con medicación que requiere la autoadministración de por lo menos una vez al día.

Recientemente la inmunoterapia activa suscita un creciente interés como potencial nueva estrategia en el tratamiento de la hipertensión y trastornos asociados.

Se ha demostrado la viabilidad de la vacunación contra componentes del SRA para tratar la hipertensión en diferentes modelos animales (Michel-J.B. *et al.*, Am. Heart J. 117:756, 1989). En uno de los primeros enfoques se ha demostrado que la vacunación contra la renina resulta eficaz en la reducción de la presión sanguínea. Sin embargo, este enfoque no se ha seguido en los últimos años debido a que los animales empezaban a sufrir nefritis autoinmunitaria (Michel-J.B. *et al.*, Circulation 81(6):1899-910, 1990). Otros enfoques se han centrado en la inducción de una respuesta inmunitaria contra componentes del SRA que se expresan en forma de proteínas transmembranarias sobre la superficie celular, tales como ECA y AT<sub>1</sub>R. Varios grupos de investigación han investigado la inmunización activa contra AT<sub>1</sub>R. Aunque algunos estudios informan de que los anticuerpos contra el extremo N de AT<sub>1</sub>R pueden atenuar el desarrollo de la hipertensión en ratas espontáneamente hipertensas, la mayoría de enfoques no han producido un efecto significativo sobre la presión sanguínea. Los datos disponibles sobre la inmunización activa contra la ECA son muy limitados. Un informe describe la vacunación de conejos pero sólo 1 de 50 animales generó anticuerpos anti-ECA detectables (Soffer-R.L. *et al.*, Fed. Proc. 42(19):2735-9, 1983). No se dispone de ningún informe sobre la inmunización activa contra el angiotensinógeno; sin embargo, varios estudios han explorado la viabilidad de la vacunación contra la angiotensina I y la angiotensina II.

La vacunación con Ang I conjugada con proteínas portadoras (por ejemplo la hemocianina de lapa americana (HLA)) ha conducido a la inducción de elevadas respuestas inmunológicas humorales específicas de antígeno. En contextos experimentales utilizando diferentes modelos animales, los anticuerpos inducidos mediante vacunación contra la angiotensina I aparentemente eran funcionales, ya que (i) eran capaces de unirse a la angiotensina I, tal como revela el análisis de transferencia western, e (ii) la presión sanguínea se reducía significativamente, indicando que los efectos de la angiotensina sobre el SRA se veían bloqueados (Downham *et al.*, Br. J. Clin. Pharmacol. 56:505-12, 2003). En contraste, en voluntarios sanos humanos, no se ha observado el efecto de reducción de la presión sanguínea (Downham *et al.*, 2003). Este resultado ha sido confirmado adicionalmente en un estudio con pacientes hipertensos que fueron tratados con un análogo de 12 aminoácidos de la Ang I unido covalentemente a la HLA y adsorbido a alumbre (denominado PMD3117) (Brown *et al.*, Clin. Sci. 107:167-73, 2004). Resulta importante que este régimen de tratamiento resulta bien tolerado y que induce una respuesta inmunológica humoral específica

de antígeno de larga duración. Además, este tratamiento mostró un efecto sobre el sistema de la renina detectado como cambios en los niveles de la renina y de la aldosterona. Sin embargo, la vacunación con PMD3117 no mostró ninguna influencia sobre la presión sanguínea en comparación con el grupo de control con placebo (Brown *et al.*, 2004). En contraste, un desarrollo adicional ligeramente diferente de esta vacuna de Ang I llevado a cabo por Protherics mediante la sustitución del alumbre por un nuevo adyuvante, Co Vaccine HT™, sí que mostró un efecto. La administración de esta nueva formulación de vacuna resultó en un incremento de 10 veces de los valores de anticuerpo antiangiotensina en un contexto preclínico y los sujetos humanos sanos mostraron cambios en la presión sanguínea sistólica y diastólica. Sin embargo, la presión sanguínea sólo se redujo ligeramente y ello sólo durante periodos de reposo pero no durante las etapas de actividad, que serían de mayor importancia.

Otros enfoques para inducir anticuerpos que sean capaces de bloquear el SRA han utilizado péptidos derivados de la angiotensina II como antígenos. En contraste con un estudio anterior en el que la inyección de conjugados de proteína portadora de Ang II no resultó en una reducción de la presión sanguínea, la vacunación con Ang II acoplada a partículas de tipo vírico (PTV) condujo a la inducción de una elevada respuesta inmunológica humoral específica antiangiotensina, en paralelo con una reducción estadísticamente significativa de la presión sanguínea (Ambühl *et al.*, J. Hypertension 25:63-72, 2007). Sin embargo, en un reciente estudio clínico, este efecto de reducción de la presión sanguínea no pudo observarse tras la vacunación con angiotensina II acoplada a partículas de tipo vírico, indicando que la respuesta inmunológica humoral inducida por esta vacuna de péptidos podría no ser óptima o suficiente. Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad en la técnica de nuevas y más eficaces vacunas con diana en los péptidos de la angiotensina.

El documento US 2006/0078554 A1 da a conocer conjugados de péptidos de la angiotensina y partículas de tipo vírico (PTV).

Es un objetivo de la presente invención proporcionar una medicación para prevenir y tratar condiciones asociadas a los niveles elevados de angiotensina II producidos por el SRA basada en una vacuna.

Ha resultado una vacuna que comprende un péptido unido a un portador farmacéuticamente aceptable, seleccionando dicho péptido de entre el grupo que consiste en DRAYAHPF, DPGYIHPF y PGYIHPF, y en el que el portador se une al péptido mediante por lo menos un residuo de cisteína unido al extremo N del péptido.

Los péptidos de la presente invención no son idénticos a la angiotensina II de origen natural (DRVYIHPF). La vacuna de la presente invención inducirá una respuesta inmunológica en un huésped que es reactiva a los péptidos de la angiotensina.

Los péptidos de la presente invención pueden producirse sintéticamente mediante métodos de síntesis química que son bien conocidos de la técnica, en forma de un péptido aislado o como parte de otro péptido o polipéptido. Alternativamente, el péptido puede ser producido en un microorganismo que produce el péptido, que seguidamente se aísla y, si se desea, se purifica adicionalmente. La variante del péptido puede producirse en microorganismos tales como bacterias, levaduras u hongos, en células eucarióticas tales como una célula de mamífero o de insecto, o en un vector vírico recombinante tal como adenovirus, poxvirus, herpesvirus, virus del bosque Simliki, baculovirus, bacteriófago, virus Sindbis o virus Sendai. Entre las bacterias adecuadas para producir el compuesto/péptido se incluyen *E. coli*, *B. subtilis* o cualquier otra bacteria que sea capaz de expresar péptidos. Entre los tipos de levadura adecuados para expresar dicho compuesto/péptido se incluyen *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Candida*, *Pichia pastoris* o cualquier otra levadura capaz de expresar péptidos. Los métodos correspondientes son bien conocidos en la técnica. También son bien conocidos en la técnica métodos para el aislamiento y la purificación de péptidos producidos recombinantemente y entre ellos se incluyen, por ejemplo, la filtración en gel, la cromatografía de afinidad, la cromatografía de intercambio iónico, etc.

Para facilitar el aislamiento del péptido, puede prepararse un polipéptido de fusión en el que el péptido se encuentra traduccionalmente fusionado (unido covalentemente) a un péptido heterólogo que permite el aislamiento mediante cromatografía de afinidad. Los polipéptidos heterólogos típicos son la etiqueta His (por ejemplo His6, 6 residuos de histidina), la etiqueta GST (glutión-S-transferasa), etc. El polipéptido de fusión facilita no sólo la purificación del péptido sino que también puede evitar la degradación de dicho péptido durante la purificación. Si se desea eliminar el polipéptido heterólogo tras la purificación, el polipéptido de fusión puede comprender un sitio de corte en la unión entre el péptido y el polipéptido heterólogo. El sitio de corte consiste en una secuencia de aminoácidos que es cortada con un enzima específico para la secuencia de aminoácidos en el sitio (por ejemplo proteasas).

La expresión "péptido unido a un portador farmacéuticamente aceptable" y "péptido unido a un portador" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a un péptido que se fusiona o se conjuga con un portador. En el caso de que el péptido de la presente invención se fusione o se conjuge (por ejemplo mediante grupos carboxilo, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, imidazolilo, guanidilo o indolilo) con un portador proteína, puede proporcionarse un conector entre el péptido y el portador proteína.

El péptido de la presente invención comprende por lo menos un residuo cisteína en su extremo N-terminal. Este residuo de cisteína puede servir como grupo reactivo para unir el péptido a otra molécula o a un portador. Por

ejemplo, dicho grupo puede utilizarse para unir el péptido a una proteína portadora. El péptido de la presente invención se une a un portador, preferentemente una proteína portadora.

5 Con el fin de incrementar la producción de anticuerpos específicos de péptido angiotensina en un mamífero, se une a un portador el compuesto de la presente invención.

10 Según una forma de realización preferida de la presente invención, el portador se selecciona de entre el grupo que consiste en hemocianina de lapa americana (HLA), toxoide tetánico (TT) o toxina diftérica (TD) o cualquier otra proteína o péptido que contenga epítomos de célula T.

15 Según una forma de realización preferida de la presente invención, el péptido se acopla con un portador farmacéuticamente aceptable, preferentemente con HLA (hemocianina de lapa americana), toxoide tetánico, proteína de unión a albúmina, albúmina de suero bovino, un dendrímero (MAP, Biol. Chem. 358:581), conectores peptídicos (o regiones flanqueantes), así como sustancias adyuvantes descritas en Singh *et al.*, Nat. Biotech. 17:1075-1081, 1999 (en particular las indicadas en la Tabla 1 de dicho documento) y O'Hagan *et al.*, Nature Reviews, Drug Discovery 2(9):727-735, 2003 (en particular los compuestos inmunopotenciadores endógenos y sistemas de administración descritos en dicha referencia) o mezclas de los mismos. La reacción de conjugación (por ejemplo mediante compuestos heterobifuncionales tales como GMBS y evidentemente también otros tal como se indica en "Bioconjugate Techniques", Greg T. Hermanson) en el presente contexto pueden seleccionarse de entre reacciones conocidas por el experto en la materia. Además, la composición de vacuna puede formularse con un adyuvante, preferentemente una composición de aluminio de baja solubilidad, en particular hidróxido de aluminio. Evidentemente también pueden utilizarse adyuvantes como fosfato de aluminio MF59, fosfato de calcio, citoquinas (Por ejemplo IL-2, IL-12, GM-CSF), saponinas (por ejemplo QS21), derivados de MDP, oligos CpG, LPS, MPL, polifosfacenos, emulsiones (por ejemplo de Freund, SAF), liposomas, virosomas, iscomas, cocleatos, micropartículas de PLG, partículas de poloxámero, partículas de tipo vírico, enterotoxina termolábil (ET), toxina del cólera (TC), toxinas mutantes (por ejemplo LTK63 y LTR72), micropartículas y/o liposomas polimerizados.

25 Según una forma de realización preferida de la presente invención, el péptido se formula con un adyuvante, preferentemente adsorbido en alumbre.

30 En una forma de realización preferida, la invención resulta útil para la prevención o el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociados al SRA, incluyendo, aunque sin limitación, hipertensión, ictus, infarto, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, daño vascular o hemorragia retiniana. Además de dicha inmunización, pueden utilizarse los péptidos indicados en la forma de realización de la presente invención para tratar o prevenir la formación de placas ateroscleróticas, sucesos de trombosis arterial y sucesos asociados a la inflamación vascular. Además, dicho tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias tales como la esclerosis múltiple puede llevarse a cabo utilizando péptidos indicados en la forma de realización de la presente invención.

35 La vacuna de la presente invención puede administrarse por vía subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa (ver, por ejemplo "Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations", Sarfaraz Niazi, CRC Press Inc., 2004). Dependiendo de la vía de administración, el medicamento puede comprender los portadores, adyuvantes y/o excipientes correspondientes.

40 La vacuna según la presente invención contiene el compuesto según la invención en una cantidad de entre 0,1 ng y 10 mg, preferentemente de entre 10 ng y 1 mg, en particular de entre 100 ng y 100 µg, o alternativamente, por ejemplo, de entre 100 fmoles y 10 µmoles, preferentemente de entre 10 pmoles y 1 µmol, en particular de entre 100 pmoles y 100 nmoles. El compuesto o péptido de la presente invención se administra en el mamífero en una cantidad de preferentemente entre 100 ng y 1 mg, más preferentemente de entre 1 µg y 500 µg, todavía más preferentemente de entre 10 µg y 100 µg, en particular de entre 20 a 40 o 30 µg por cada dosis. Típicamente la vacuna también puede contener sustancias auxiliares, por ejemplo tampones, estabilizadores, etc.

45 Todavía adicionalmente, otro aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de un péptido según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o prevención de trastornos físicos asociados al sistema de la angiotensina activado por la renina, preferentemente la hipertensión y enfermedades asociadas a la hipertensión.

55 Las abreviaturas de los residuos aminoácidos dados a conocer en la presente invención siguen las recomendaciones de la IUPAC:

Aminoácido	Código de 3 letras	Código de 1 letra
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R
Asparagina	Asn	N
Ácido aspártico	Asp	D
Cisteína	Cys	C
Ácido glutámico	Glu	E

Glutamina	Gln	Q
Glicina	Gly	G
Histidina	His	H
Isoleucina	Ile	I
Leucina	Leu	L
Lisina	Lys	K
Metionina	Met	M
Fenilalanina	Phe	F
Prolina	Pro	P
Serina	Ser	S
Treonina	Thr	T
Triptófano	Trp	W
Tirosina	Tyr	Y
Valina	Val	V

La presente invención se ilustra adicionalmente en las figuras y ejemplos siguientes, aunque sin encontrarse limitada a los mismos.

5 La figura 1 muestra la inmunogenicidad de variantes peptídicas en las que dos o más aminoácidos son sustituidos por alanina.

La figura 2 muestra la inmunogenicidad de versiones VARIOTOPE de angiotensina truncada en las que falta el primer aminoácido N-terminal.

10 En cada figura se presentan en el eje X los sueros derivados de animales inmunizados con los péptidos indicados. En el eje Y se muestran los valores relativos de los sueros inducidos. Los valores derivados de los animales tratados con Ang II se fijaron en 100%. Los valores se calcularon como la dilución de los sueros que proporcionaba un nivel de unión la mitad del máximo (es decir  $DO_{max}/2$ ). Las columnas blancas muestran los valores frente a los péptidos que habían sido utilizados para la vacunación, mientras que las columnas negras representan los valores frente al péptido Ang II.

### Ejemplos

#### 20 **Ejemplo 1: escaneado posicional del péptido Ang II**

Se seleccionó como diana para un enfoque de vacunación la angiotensina II (Ang II), un componente clave del SRA regulador de la presión sanguínea. Por lo tanto, se identificaron y se seleccionaron los péptidos que eran capaces de inducir una respuesta inmunológica humoral con diana en angiotensina II.

25 La expresión "escaneado posicional" se refiere a una tecnología que sustituye sistemáticamente los residuos aminoácidos (AA) en cada posición dentro de una determinada región proteica o peptídica por otro AA. Esta tecnología ha sido utilizada y aplicada hasta el momento únicamente para estudios de interacción de proteína-proteína, estudios de interacción de péptido-proteína y/o para estudiar la funcionalidad de los dominios peptídicos o proteicos.

30 La tecnología de escaneado posicional ahora se ha transferido y aplicado al campo de la inmunología con el fin de identificar los VARIOTOPE apropiados para el octapéptido Ang II (DRVYIHPF). El objetivo del presente ejemplo es identificar el AA de cada posición que soporte o que por lo menos no interfiere con la inducción de una respuesta inmunológica humoral policlonal/oligoclonal con diana en el péptido Ang II.

35 Por lo tanto, en un primer conjunto de experimentos cada posición en la secuencia de Ang II se sustituyó sistemáticamente por aminoácidos con características similares o diferentes (ver la Tabla 1 para la posición 2). A continuación, la totalidad de dichos péptidos se unió químicamente mediante una cisteína N-terminal adicional a la proteína portadora hemocianina de lapa americana (HLA) y se administró en ratones (BALB/c) conjuntamente con alumbre como adyuvante. Se utilizaron los sueros de ratones vacunados para analizar la inmunogenicidad de los péptidos indicados. Con este fin, se utilizó un ensayo ELISA basado en péptidos para definir valores séricos contra el péptido inyectado (es decir, variantes del péptido Ang II, VARIOTOPE), así como para definir la capacidad de unión de los sueros obtenidos contra el péptido Ang II.

45 Tabla 1. Variantes peptídicas por sustitución de aminoácidos para la posición 2

								Posición
								Ang II
C	D	R	V	Y	I	H	P	F
C	D	<b>A</b>	V	Y	I	H	P	F
								alifático
								no polar
								Neutro

C	D	<b>E</b>	V	Y	I	H	P	F	de carga opuesta	polar	Ácido
C	D	<b>F</b>	V	Y	I	H	P	F	aromático	no polar	Neutro
C	D	<b>H</b>	V	Y	I	H	P	F	aromático	polar	básico
C	D	<b>K</b>	V	Y	I	H	P	F	alifático	polar	Básico
C	D	<b>M</b>	V	Y	I	H	P	F	alifático	no polar	neutro
C	D	<b>V</b>	V	Y	I	H	P	F	alifático	no polar	Neutro
C	D	<b>Y</b>	V	Y	I	H	P	F	aromático	polar	Neutro
C	D	<b>P</b>	V	Y	I	H	P	F	anillo	no polar	neutro

5 Aunque todas las variantes para la posición 1 del péptido Ang II sometidas a ensayo fueron capaces de inducir anticuerpos que se unían al péptido inyectado, indicando que el intercambio de aminoácidos no anular su inmunogenicidad por completo, algunas variantes peptídicas indujeron sueros que mostraban un título significativamente inferior (variantes peptídicas con un intercambio de aminoácido aromático). En contraste con lo anterior, la variante peptídica con G en la posición 1 aparentemente presentaba la capacidad de inducir valores de sueros contra el péptido inyectado que eran prácticamente el doble de altos que los valores de sueros derivados de animales tratados con Ang II. La reactividad contra Ang II se incrementó aproximadamente en 50% al utilizar dicha variante. Los sueros derivados de variantes peptídicas que contenían A, T, E, N, R o H en la primera posición no difieren significativamente de los sueros derivados del péptido Ang II. Un residuo aromático o alifático en la posición 1, tal como L, F e Y aparentemente resulta menos favorable a la inducción de una respuesta inmunológica que reconoce Ang II.

15 **Ejemplo 2: intercambios combinados de dos o más posiciones AA- en la secuencia de Ang II utilizando alanina**

20 Para demostrar los resultados derivados de los primeros experimentos *in vivo* en los que se había llevado a cabo el enfoque de escaneo posicional y con el fin de someter a ensayo si los intercambios de AA combinados en diferentes posiciones podían ser aditivos, al sustituir AA neutros o favorables el AA original, o subtractivos, al combinar AA menos favorables, en la sustitución de dos o más aminoácidos de la secuencia de Ang II. Con este fin se utilizó en el conjunto siguiente de experimentos el aminoácido alanina (Tabla 2). Se ha definido la alanina como un AA de intercambio favorable para la posición 4, un AA de intercambio neutro para las posiciones 1, 2, 3 y 5, y para la posición 8 (figura 1). Para las posiciones 6 y 7, el intercambio de los AA originales H y P, respectivamente, por alanina aparentemente resultó menos favorable (figura 1). Por lo tanto, las variantes peptídicas que contienen alanina en la posición 4 (intercambio favorable) en combinación con 1 a 3, 5 y 8 (intercambio neutro), puede esperarse que induzcan valores contra Ang II que son más altos o que presentan por lo menos el mismo valor que los valores de sueros inducidos por el péptido Ang II. Las variantes peptídicas que contienen alanina en la posición 1 a 3, 5 y 8 deberían inducir por lo menos una respuesta inmunitaria que reconozca Ang II igualmente bien a los sueros inducidos por péptido Ang II. Las variantes peptídicas con intercambios de alanina en las posiciones 6 y 7 (intercambio de aminoácido menos favorable para estas posiciones) podría esperarse que indujesen sueros con reactividad disminuida contra Ang II.

35 Todos los péptidos listados en la Tabla 2 nuevamente se unieron químicamente mediante el extremo N a HLA adsorbida a alumbre y se inyectaron s.c. en animales experimentales (ratones BALB/c). Se analizaron los sueros mediante ELISA y las respuestas de anticuerpos inducidas por las variantes peptídicas se compararon con la inducida por el péptido original.

Tabla 2. Ejemplo de variantes peptídicas mediante sustitución de aminoácidos

secuencia	Posición intercambiada	Aminoácido intercambiado
C-DRVYIHPF		
C-DAAVIHPF	2, 3	R, V
C-DRAAIHPF	3, 4	V, Y
C-DRVAAHPF	4, 5	Y, I
C-DRVYAAPF	5, 6	I, H
C-DRVYIHAA	7, 8	P, F
C-DRAAAHPF	3, 4, 5	V, Y, I
C-DRAYAHPF	3, 5	V, I
C-DRAAAHPA	3, 4, 5, 8	V, Y, I, F
C-DAVYIAPF	2, 6	R, H
C-DAVYIAAF	2, 6, 7	R, H, P
C-DAVYIAAAA	2, 6, 7, 8	R, H, P, F

40 Todas las variantes peptídicas con sustitución de alanina fueron capaces de inducir anticuerpos que se unían al péptido inyectado, indicando que el intercambio de aminoácidos no anulaba su inmunogenicidad (figura 1). Aunque los valores de los sueros inducidos por C-DAVYIAAF eran inferiores a los valores inducidos por otros antígenos, indicando que el intercambio combinado de AA indicado por alanina era menos favorable para la inmunogenicidad de los péptidos (figura 1).



5 El análisis de la reactividad de los sueros inducidos por variante peptídica (Tabla 2) contra Ang II reveló que los sueros inducidos por los péptidos siguientes mostraba una reactividad disminuida frente a Ang II: C-DRVYAAPF, C-DRVYIHAA, C-DRAAAHAF, C-DAVYIAPF, C-DAVYIAAF, C-DAVYIAAA (figura 1). Estos resultados indican que las variantes peptídicas de Ang II que presentan por lo menos una sustitución de alanina en la posición 6 o en la posición 7 (alanina como intercambio de AA no favorable para estas posiciones) inducen sueros que muestran una reactividad disminuida frente a Ang II. Esto concuerda con los resultados obtenidos en los experimentos de escaneado posicional.

10 Las sustituciones de alanina en la posición 1-5 de la molécula de Ang II (para aquellas posiciones en las que se ha definido que A es neutra o un intercambio AA favorable) no interfieren con la reactividad frente a Ang II. La sustitución de alanina en estas posiciones condujo a la inducción de valores que eran superiores a los obtenidos con Ang II. Este efecto se observó especialmente en el caso de que la Y en la posición 4 se sustituyese por alanina (figura 1).

15 Las investigaciones sobre los diversos epítotos de Ang II modificados con alanina en ratas Wistar mostró resultados similares. Esto indica que los resultados no se encuentran restringidos a ratones sino que también pueden transferirse a otras especies.

20 **Ejemplo 3: versiones VARIOTOPE de angiotensina truncada en las que se encuentran ausentes los primeros residuos aminoácidos N-terminales**

25 En los experimentos siguientes se sometieron a ensayo versiones truncadas de VARIOTOPE de angiotensina. Tal como puede observarse en la figura 2, el acortamiento de los VARIOTOPE de angiotensina (seleccionados tal como se ha indicado de manera general anteriormente) en sus extremos N no anula su capacidad de inducir respuestas inmunológicas humorales frente a la angiotensina II que son comparables o superiores a la respuesta inducida por la angiotensina II.

**Listado de secuencias**

30 <110> Affiris AG

<120> Vacuna

<130> R 62539

<150> AT A 1162/2009

<151> 2009-07-23

35 <160> 244

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<220>

<221> MISC\_FEATURE

45 <222> (1)..(1)

<223> Xaa = (Xaa)m, en la que Xaa es G o D y m es 0 o 1

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (2)..(2)

50 <223> Xaa = (Xaa)n, en la que Xaa es A, P, M, G o R y n es 0 o 1

- <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa = (Xaa)o, en la que Xaa es G, A, H o V y o es 0 o 1
- 5 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa es S, A, D o Y
- 10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa es A, D, H, S, N o I
- 15 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa es A, L o F
- <400> 1  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa His Pro Xaa  
 1 5
- 20 <210> 2  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial
- 25 <220>  
 <223> Secuencia artificial
- <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = (Xaa)m, en la que m es 0 o 1 y Xaa es G, A o D
- 30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa = (Xaa)n, en la que n es 0 o 1 y Xaa es A, P, M, G o R
- 35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa = (Xaa)o, en la que o es 0 o 1 y Xaa es G, A, H o V
- 40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa es S, A, D o Y
- <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa es A, D, H, S, N o I
- 45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa es Y o H

- <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa es A, V, L, I o F
- 5 <400> 2  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa  
 1 5
- <210> 3  
 <211> 8  
 10 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial
- <220>  
 <223> Secuencia artificial
- <220>  
 15 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa es G, A o D
- <220>  
 20 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa es A, P, M, G o R
- <220>  
 25 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa es G, A, H o V
- <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa es S, A, D o Y
- 30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa es A, D, H, S, N o I
- <220>  
 35 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa es Y o H
- <220>  
 40 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa es A, V, L, I o F
- <400> 3  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa  
 1 5
- 45 <210> 4  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

ES 2 541 754 T3

<400> 4  
**Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe**  
**1 5**

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

<220>  
<223> Secuencia artificial

<220>  
10 <221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa es un residuo aminoácido seleccionado de entre el grupo constituido D, G, A, T, S, Q, E, K, R and H

<220>  
15 <221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa es un residuo aminoácido seleccionado de entre el grupo constituido por R, P, M, G, A, S, T, N, Q, D, E, K and H

<220>  
20 <221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa es un residuo aminoácido seleccionado de entre el grupo constituido por V, G, H, A, L, I, N, Q, D, E, K y R

<220>  
25 <221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa is cualquier residuo aminoácido

<220>  
30 <221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa es un residuo aminoácido distinto de P, F, W

<220>  
35 <221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa es un residuo aminoácido seleccionado de entre el grupo constituido por F, L, I, P, M, V, A, H, un residuo aminoácido no ácido y un residuo aminoácido no básico

<400> 5  
**Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa His Leu**  
**1 5 10**

<210> 6  
<211> 8  
45 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia artificial

<400> 6  
**Gly Arg Val Tyr Ile His Pro Phe**  
 1                      5

<210> 7  
 <211> 8  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 7  
**Asp Pro Val Tyr Ile His Pro Phe**  
 10 1                      5

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

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 8  
**Asp Met Val Tyr Ile His Pro Phe**  
 1                      5

20 <210> 9  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 9  
**Asp Gly Val Tyr Ile His Pro Phe**  
 1                      5

<210> 10  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 10  
**Asp Ala Val Tyr Ile His Pro Phe**  
 1                      5

35 <210> 11  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 40 <223> Secuencia artificial

<400> 11  
**Asp Arg Gly Tyr Ile His Pro Phe**  
1 5

<210> 12  
<211> 8  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia artificial

<400> 12  
**Asp Arg Ala Tyr Ile His Pro Phe**  
10 1 5

<210> 13  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Secuencia artificial

<400> 13  
**Asp Arg His Tyr Ile His Pro Phe**  
1 5

<210> 14  
20 <211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia artificial

25 <400> 14  
**Asp Arg Val Ala Ile His Pro Phe**  
1 5

<210> 15  
<211> 8  
<212> PRT  
30 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia artificial

<400> 15  
**Asp Arg Val Ser Ile His Pro Phe**  
1 5

35 <210> 16  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
40 <223> Secuencia artificial

<400> 16  
**Asp Arg Val Asp Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 17  
 <211> 8  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 17  
**Asp Arg Val Tyr Ala His Pro Phe**  
 10 1 5

<210> 18  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 18  
**Asp Arg Val Tyr Asn His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 19  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 19  
**Asp Arg Val Tyr Asp His Pro Phe**  
 1 5

<210> 20  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 20  
**Asp Arg Val Tyr His His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 21  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 40 <223> Secuencia artificial

<400> 21  
**Asp Arg Val Tyr Ser His Pro Phe**  
 1 5

<210> 22  
 <211> 8  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 22  
**Asp Arg Val Tyr Ile Tyr Pro Phe**  
 10 1 5

<210> 23  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 23  
**Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Ala**  
 1 5

20 <210> 24  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 24  
**Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Val**  
 1 5

<210> 25  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 25  
**Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Leu**  
 1 5

35 <210> 26  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 40 <223> Secuencia artificial



<400> 26  
**Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Ile**  
 1 5

<210> 27  
 <211> 8  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 27  
**Asp Ala Ala Tyr Ile His Pro Phe**  
 10 1 5

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

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 28  
**Asp Arg Ala Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 29  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 29  
**Asp Arg Val Ala Ala His Pro Phe**  
 1 5

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

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 30  
**Asp Arg Ala Tyr Ala His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 31  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 40 <223> Secuencia artificial

<400> 31  
**Asp Arg Ala Ala Ala His Pro Phe**  
 1 5

<210> 32  
 <211> 8  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 32  
**Ala Arg Ala Ala Ile His Pro Phe**  
 10 1 5

<210> 33  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 33  
**Ala Arg Val Ala Ala His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 34  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 34  
**Asp Ala Ala Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 35  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 35  
**Asp Ala Ala Ala Ala His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 36  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 40 <223> Secuencia artificial

<400> 36  
**Asp Ala Val Ala Ala His Pro Phe**  
1 5

<210> 37  
<211> 8  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia artificial

<400> 37  
**Asp Ala Gly Tyr Ile His Pro Phe**  
10 1 5

<210> 38  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Secuencia artificial

<400> 38  
**Asp Ala His Tyr Ile His Pro Phe**  
1 5

20 <210> 39  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia artificial

25 <400> 39  
**Asp Pro Gly Tyr Ile His Pro Phe**  
1 5

<210> 40  
<211> 8  
<212> PRT  
30 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia artificial

<400> 40  
**Asp Pro Ala Tyr Ile His Pro Phe**  
1 5

35 <210> 41  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
40 <223> Secuencia artificial

<400> 41  
**Asp Met Gly Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 42  
 <211> 8  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 42  
**Asp Met Ala Tyr Ile His Pro Phe**  
 10 1 5

<210> 43  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 43  
**Asp Met His Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 44  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 44  
**Asp Gly Gly Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 45  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 45  
**Asp Gly Ala Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 46  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 46  
**Asp Gly His Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 47  
 <211> 8  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 47  
**Asp Pro Val Ala Ile His Pro Phe**  
 10 1 5

<210> 48  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 48  
**Asp Pro Val Ser Ile His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 49  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 49  
**Asp Met Val Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 50  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 50  
**Asp Met Val Ser Ile His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 51  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 40 <223> Secuencia artificial

<400> 51  
**Asp Arg Gly Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 52  
 <211> 8  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 52  
**Asp Arg His Ala Ile His Pro Phe**  
 10 1 5

<210> 53  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 53  
**Asp Arg Gly Tyr Ala His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 54  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 54  
**Asp Arg Gly Tyr Asp His Pro Phe**  
 1 5

30 <210> 55  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

35 <400> 55  
**Asp Arg Gly Tyr His His Pro Phe**  
 1 5

<210> 56  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 56  
**Asp Arg Gly Tyr Ser His Pro Phe**  
 1 5

<210> 57  
 <211> 8  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 57  
**Asp Arg Gly Tyr Asn His Pro Phe**  
 10 1 5

<210> 58  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 58  
**Asp Arg Ala Tyr Asp His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 59  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 59  
**Asp Arg Ala Tyr His His Pro Phe**  
 1 5

<210> 60  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 60  
**Asp Arg Ala Tyr Ser His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 61  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Secuencia artificial





<400> 66  
**Asp Arg His Tyr His His Pro Phe**  
 1 5

<210> 67  
 <211> 8  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 67  
**Asp Arg His Tyr Ile Tyr Pro Phe**  
 10 1 5

<210> 68  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 68  
**Asp Arg Gly Ala Asp His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 69  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 69  
**Asp Arg Gly Ala His His Pro Phe**  
 1 5

<210> 70  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 70  
**Asp Arg Val Ala His His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 71  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 40 <223> Secuencia artificial

<400> 71  
**Asp Arg His Ala Asp His Pro Phe**  
 1 5

<210> 72  
 <211> 8  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 72  
**Gly Arg Gly Ala Ile His Pro Phe**  
 10 1 5

<210> 73  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 73  
**Gly Arg His Ser Ile His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 74  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 74  
**Gly Arg His Ala Asp Tyr Pro Phe**  
 1 5

<210> 75  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 75  
**Asp Pro Gly Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 76  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 40 <223> Secuencia artificial

<400> 76  
**Gly Arg His Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 77  
 <211> 8  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 77  
**Asp Pro Gly Ser Ile His Pro Phe**  
 10 1 5

<210> 78  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 78  
**Asp Met Gly Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 79  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 79  
**Asp Met Gly Ser Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 80  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 80  
**Gly Pro Gly Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 81  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 81  
**Gly Met Gly Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 82  
 <211> 8  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 82  
**Gly Pro Gly Ser Ile His Pro Phe**  
 10 1 5

<210> 83  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 83  
**Gly Met Gly Ser Ile His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 84  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 84  
**Asp Arg Gly Ser Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 85  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 85  
**Asp Pro His Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 86  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 40 <223> Secuencia artificial

<400> 86  
**Asp Met His Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 87  
 <211> 8  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 87  
**Gly Pro His Ala Ile His Pro Phe**  
 10 1 5

<210> 88  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 88  
**Gly Met His Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 89  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 89  
**Gly Pro His Ser Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 90  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 90  
**Gly Met His Ser Ile His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 91  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 40 <223> Secuencia artificial

<400> 91  
**Pro Val Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 92  
 <211> 7  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 92  
**Met Val Tyr Ile His Pro Phe**  
 10 1 5

<210> 93  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 93  
**Gly Val Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 94  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 94  
**Ala Val Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 95  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 95  
**Arg Gly Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 96  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 40 <223> Secuencia artificial

<400> 96  
**Arg Ala Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 97  
 <211> 7  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 97  
**Arg His Tyr Ile His Pro Phe**  
 10 1 5

<210> 98  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 98  
**Arg Val Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 99  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 99  
**Arg Val Ser Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 100  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 100  
**Arg Val Asp Ile His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 101  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 101  
**Arg Val Tyr Ala His Pro Phe**  
 1 5

<210> 102  
 <211> 7  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 102  
**Arg Val Tyr Asn His Pro Phe**  
 10 1 5

<210> 103  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 103  
**Arg Val Tyr Asp His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 104  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 104  
**Arg Val Tyr His His Pro Phe**  
 1 5

<210> 105  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 105  
**Arg Val Tyr Ser His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 106  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Secuencia artificial



<400> 106  
**Arg Val Tyr Ile Tyr Pro Phe**  
 1 5

<210> 107  
 <211> 7  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 107  
**Arg Val Tyr Ile His Pro Ala**  
 10 1 5

<210> 108  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 108  
**Arg Val Tyr Ile His Pro Val**  
 1 5

20 <210> 109  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 109  
**Arg Val Tyr Ile His Pro Leu**  
 1 5

<210> 110  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 110  
**Arg Val Tyr Ile His Pro Ile**  
 1 5

35 <210> 111  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 40 <223> Secuencia artificial

<400> 111  
**Ala Ala Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 112  
 <211> 7  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 112  
**Arg Ala Ala Ile His Pro Phe**  
 10 1 5

<210> 113  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 113  
**Arg Val Ala Ala His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 114  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 114  
**Arg Ala Tyr Ala His Pro Phe**  
 1 5

<210> 115  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 115  
**Arg Ala Ala Ala His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 116  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 40 <223> Secuencia artificial

<400> 116  
**Arg Ala Ala Ile His Pro Phe**  
 1                      5

<210> 117  
 <211> 7  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 117  
**Arg Val Ala Ala His Pro Phe**  
 10 1                      5

<210> 118  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 118  
**Ala Ala Ala Ile His Pro Phe**  
 1                      5

20 <210> 119  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 119  
**Ala Ala Ala Ala His Pro Phe**  
  
 1                      5

30 <210> 120  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

35 <400> 120  
**Ala Val Ala Ala His Pro Phe**  
 1                      5

<210> 121  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 121  
**Ala Gly Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

5 <210> 122  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

10 <400> 122  
**Ala His Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 123  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 123  
**Pro Gly Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 124  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 124  
**Pro Ala Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 125  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 125  
**Met Gly Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 126  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 126  
**Met Ala Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

5 <210> 127  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

10 <400> 127  
**Met His Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 128  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 128  
**Gly Gly Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 129  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 129  
**Gly Ala Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 130  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 130  
**Gly His Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 131  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 131  
**Pro Val Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

5 <210> 132  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

10 <400> 132  
**Pro Val Ser Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 133  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 133  
**Met Val Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 134  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 134  
**Met Val Ser Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 135  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 135  
**Arg Gly Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 136  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 136  
**Arg His Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

5 <210> 137  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

10 <400> 137  
**Arg Gly Tyr Ala His Pro Phe**  
 1 5

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

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 138  
**Arg Gly Tyr Asp His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 139  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 139  
**Arg Gly Tyr His His Pro Phe**  
 1 5

<210> 140  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 140  
**Arg Gly Tyr Ser His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 141  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 141  
**Arg Gly Tyr Asn His Pro Phe**  
 1 5

5 <210> 142  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

10 <400> 142  
**Arg Ala Tyr Asp His Pro Phe**  
 1 5

<210> 143  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 143  
**Arg Ala Tyr His His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 144  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 144  
**Arg Ala Tyr Ser His Pro Phe**  
 1 5

<210> 145  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 145  
**Arg Ala Tyr Asn His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 146  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40



<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 146  
**Arg His Tyr Ala His Pro Phe**  
 1 5

5 <210> 147  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 10 <223> Secuencia artificial

<400> 147  
**Arg His Tyr Ser His Pro Phe**  
 1 5

<210> 148  
 <211> 7  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 148  
**Arg His Tyr Asn His Pro Phe**  
 20 1 5

<210> 149  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 149  
**Arg His Tyr Asp His Pro Phe**  
 1 5

<210> 150  
 30 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

35 <400> 150  
**Arg His Tyr His His Pro Phe**  
 1 5

<210> 151  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 151  
**Arg His Tyr Ile Tyr Pro Phe**  
 1 5

5 <210> 152  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

10 <400> 152  
**Arg Gly Ala Asp His Pro Phe**  
 1 5

<210> 153  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 153  
**Arg Gly Ala His His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 154  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 154  
**Arg Val Ala His His Pro Phe**  
 1 5

<210> 155  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 155  
**Arg His Ala Asp His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 156  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 156  
**Arg Gly Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

5 <210> 157  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 10 <223> Secuencia artificial

<400> 157  
**Arg His Ser Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 158  
 <211> 7  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 158  
**Arg His Ala Asp Tyr Pro Phe**  
 20 1 5

<210> 159  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 159  
**Pro Gly Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 160  
 30 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

35 <400> 160  
**Arg His Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 161  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia artificial

<400> 161  
5 **Pro Gly Ser Ile His Pro Phe**  
1 5

<210> 162  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Secuencia artificial

<400> 162  
**Met Gly Ala Ile His Pro Phe**  
1 5

15 <210> 163  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia artificial

20 <400> 163  
**Met Gly Ser Ile His Pro Phe**  
1 5

25 <210> 164  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia artificial

<400> 164  
**Pro Gly Tyr Ile His Pro Phe**  
1 5

30 <210> 165  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Secuencia artificial

<400> 165  
**Met Gly Tyr Ile His Pro Phe**  
1 5

40 <210> 166  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 166  
**Arg Gly Ser Ile His Pro Phe**  
 1 5

5 <210> 167  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

10 <400> 167  
**Pro His Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 168  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 168  
**Met His Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 169  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 169  
**Pro His Ser Ile His Pro Phe**  
 1 5

30 <210> 170  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

35 <400> 170  
**Met His Ser Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 171  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 171  
**Gly Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

5 <210> 172  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

10 <400> 172  
**Ala Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 173  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 173  
**His Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 174  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 174  
**Val Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

30 <210> 175  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

35 <400> 175  
**Val Asp Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 176  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 176  
**Val Tyr Ala His Pro Phe**  
 1 5

5 <210> 177  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

10 <400> 177  
**Val Tyr Asn His Pro Phe**  
 1 5

<210> 178  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 178  
**Val Tyr Asp His Pro Phe**  
 1 5

20 <210> 179  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

25 <400> 179  
**Val Tyr His His Pro Phe**  
 1 5

<210> 180  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 180  
**Val Tyr Ser His Pro Phe**  
 1 5

35 <210> 181  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 181  
**Val Tyr Ile Tyr Pro Phe**  
 1 5

5 <210> 182  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 182  
**Val Tyr Ile His Pro Ala**  
 1 5

15 <210> 183  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

20 <400> 183  
**Val Tyr Ile His Pro Val**  
 1 5

<210> 184  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 184  
**Val Tyr Ile His Pro Leu**

30 1 5

<210> 185  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 185  
**Val Tyr Ile His Pro Ile**  
 1 5

40 <210> 186  
 <211> 6



<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

5 <400> 186  
**Ala Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 187  
 <211> 6  
 <212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 187  
**Val Ala Ala His Pro Phe**  
 1 5

15 <210> 188  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 188  
**Ala Tyr Ala His Pro Phe**  
 1 5

25 <210> 189  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

30 <400> 189  
**Ala Ala Ala His Pro Phe**  
 1 5

<210> 190  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 190  
**His Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

40 <210> 191  
 <211> 6

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia artificial

5 <400> 191  
**Val Ser Ile His Pro Phe**  
1 5

<210> 192  
<211> 6  
<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia artificial

<400> 192  
**Gly Ala Ile His Pro Phe**  
1 5

15 <210> 193  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Secuencia artificial

<400> 193  
**His Ala Ile His Pro Phe**  
1 5

25 <210> 194  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia artificial

30 <400> 194  
**Gly Tyr Ala His Pro Phe**  
1 5

<210> 195  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Secuencia artificial

<400> 195  
**Gly Tyr Asp His Pro Phe**  
1 5

40 <210> 196  
<211> 6

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 5 <400> 196  
**Gly Tyr His His Pro Phe**  
**1 5**  
  
 <210> 197  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 197  
**Gly Tyr Ser His Pro Phe**  
**1 5**  
  
 15 <210> 198  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 20 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 198  
**Gly Tyr Asn His Pro Phe**  
**1 5**  
  
 <210> 199  
 <211> 6  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 199  
**Ala Tyr Asp His Pro Phe**  
 30 **1 5**  
  
 <210> 200  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 35 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 200  
**Ala Tyr His His Pro Phe**  
**1 5**  
  
 <210> 201  
 40 <211> 6

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

5 <400> 201  
**Ala Tyr Ser His Pro Phe**  
 1 5

<210> 202  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 202  
**Ala Tyr Asn His Pro Phe**  
 1 5

15 <210> 203  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 20 <223> Secuencia artificial

<400> 203  
**His Tyr Ala His Pro Phe**  
 1 5

<210> 204  
 <211> 6  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 204  
**His Tyr Ser His Pro Phe**  
 30 1 5

<210> 205  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 205  
**His Tyr Asn His Pro Phe**  
 1 5

40 <210> 206  
 <211> 6



<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 5 <400> 211  
**Val Ala His His Pro Phe**  
**1 5**  
  
 <210> 212  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 212  
**His Ala Asp His Pro Phe**  
**1 5**  
  
 15 <210> 213  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 20 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 213  
**Gly Ala Ile His Pro Phe**  
**1 5**  
  
 <210> 214  
 <211> 6  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 214  
**His Ser Ile His Pro Phe**  
 30 **1 5**  
  
 <210> 215  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 35 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 215  
**His Ala Asp Tyr Pro Phe**  
**1 5**  
  
 <210> 216  
 40 <211> 6

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 5 <400> 216  
**Gly Ser Ile His Pro Phe**  
 1 5  
  
 <210> 217  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 217  
**His Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5  
  
 15 <210> 218  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 20 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 218  
**Ala Ile His Pro Phe**  
 1 5  
  
 <210> 219  
 <211> 5  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 219  
**Ser Ile His Pro Phe**  
 30 1 5  
  
 <210> 220  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 35 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 220  
**Asp Ile His Pro Phe**  
 1 5  
  
 40 <210> 221  
 <211> 5

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 5 <400> 221  
**Tyr Ala His Pro Phe**  
**1 5**  
  
 <210> 222  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 222  
**Tyr Asn His Pro Phe**  
**1 5**  
  
 15 <210> 223  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 20 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 223  
**Tyr Asp His Pro Phe**  
**1 5**  
  
 <210> 224  
 <211> 5  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 224  
**Tyr His His Pro Phe**  
 30 **1 5**  
  
 <210> 225  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 35 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 225  
**Tyr Ser His Pro Phe**  
**1 5**  
  
 <210> 226  
 40 <211> 5



<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 5 <400> 226  
**Tyr Ile Tyr Pro Phe**  
 1 5  
  
 <210> 227  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 227  
**Tyr Ile His Pro Ala**  
 1 5  
  
 15 <210> 228  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 20 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 228  
**Tyr Ile His Pro Val**  
 1 5  
  
 <210> 229  
 <211> 5  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 229  
**Tyr Ile His Pro Leu**  
 30 1 5  
  
 <210> 230  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 35 <220>  
 <223> Secuencia artificial  
  
 <400> 230  
**Tyr Ile His Pro Ile**  
 1 5  
  
 <210> 231  
 40 <211> 5

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia artificial

5 <400> 231  
**Ala Ala His Pro Phe**  
1 5

<210> 232  
<211> 5  
<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia artificial

<400> 232  
**Ala Asp His Pro Phe**  
1 5

15 <210> 233  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Secuencia artificial

<400> 233  
**Ala His His Pro Phe**  
1 5

25 <210> 234  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia artificial

30 <400> 234  
**Ala Asp Tyr Pro Phe**  
1 5

<210> 235  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Secuencia artificial

<400> 235  
**Cys Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe**  
1 5

40 <210> 236  
<211> 9

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

5 <400> 236  
**Cys Asp Ala Val Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 237  
 <211> 9  
 <212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 237  
**Cys Asp Glu Val Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

15 <210> 238  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 238  
**Cys Asp Phe Val Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

25 <210> 239  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

30 <400> 239  
**Cys Asp His Val Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 240  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 240  
**Cys Asp Lys Val Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

40 <210> 241  
 <211> 9

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

5 <400> 241  
**Cys Asp Met Val Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

<210> 242  
 <211> 9  
 <212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 242  
**Cys Asp Val Val Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

15 <210> 243  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Secuencia artificial

<400> 243  
**Cys Asp Tyr Val Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

25 <210> 244  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

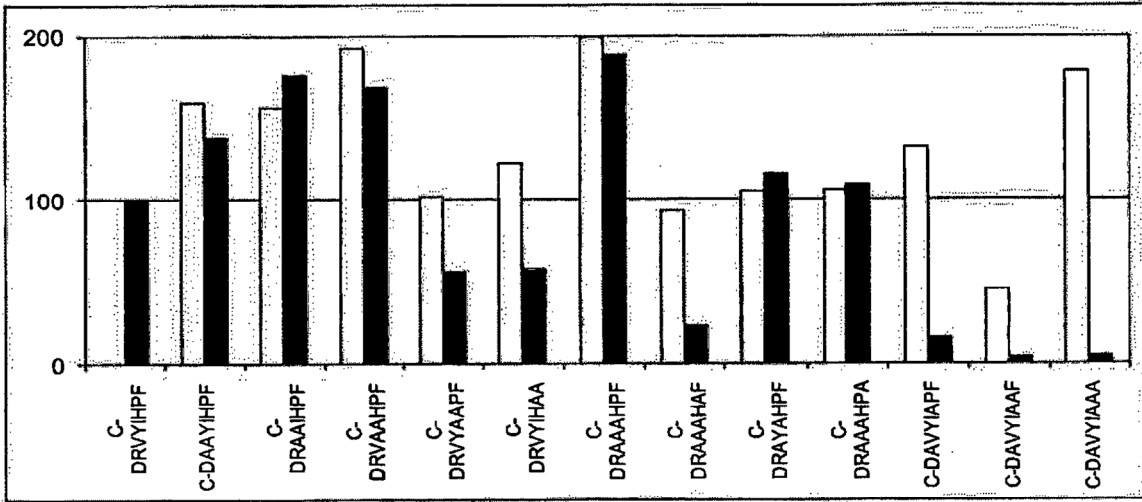
<220>  
 <223> Secuencia artificial

30 <400> 244  
**Cys Asp Pro Val Tyr Ile His Pro Phe**  
 1 5

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Vacuna para la utilización en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno físico asociado al sistema de la angiotensina activado por la renina, que comprende un péptido unido a un portador farmacéuticamente aceptable, caracterizada por que el péptido se selecciona de entre el grupo que consiste en DRAYAHPF, DPGYIHPF y PGYIHPF, y en la que el portador se une al péptido mediante por lo menos un residuo de cisteína unido al extremo N del péptido.
- 10 2. Vacuna para la utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que el portador es una proteína portadora.
3. Vacuna para la utilización según la reivindicación 2, caracterizada por que la proteína portadora se selecciona de entre el grupo que consiste en hemocianina de lapa americana (HLA), toxoide tetánico (TT) o toxina diftérica (TD).
- 15 4. Vacuna para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que el compuesto se formula con un adyuvante, preferentemente adsorbido a alumbre.
- 20 5. Vacuna para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que el trastorno físico asociado al sistema de la angiotensina activado por la renina se selecciona de entre el grupo que consiste en hipertensión, ictus, infarto, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca congestiva, aterosclerosis, daño vascular, hemorragia retiniana y enfermedades autoinmunitarias, preferentemente esclerosis múltiple.
- 25 6. Utilización de un péptido seleccionado de entre el grupo que consiste en DRAYAHPF, DPGYIHPF y PGYIHPF para la preparación de una vacuna destinada al tratamiento y/o a la prevención de trastornos físicos asociados al sistema de la angiotensina activado por la renina, preferentemente la hipertensión y enfermedades asociadas a la hipertensión.

**Figura 1**



**Figura 2**

