

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 190**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

C07K 14/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2012 PCT/US2012/041092**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12170524**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2012 E 12796397 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 2717902**

54 Título: **Uso de péptidos intestinales vasoactivos modificados en el tratamiento de la hipertensión**

30 Prioridad:

06.06.2011 US 201161493845 P

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

24.05.2018

73 Titular/es:

**PHASEBIO PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
One Great Valley Parkway Suite 30
Malvern, Pennsylvania 19355, US**

72 Inventor/es:

**GEORGOPOULOS, LYNNE M. y
ARNOLD, SUSAN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 669 190 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

Uso de péptidos intestinales vasoactivos modificados en el tratamiento de la hipertensión

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos y composiciones farmacéuticas para tratar la hipertensión. Más particularmente, la presente invención se refiere al tratamiento de la hipertensión mediante el uso de una combinación de un péptido intestinal vasoactivo modificado (VIP) que tiene preferencia de unión por el receptor VPAC2 y al menos un fármaco antihipertensivo.

Antecedentes

15 La hipertensión es una condición médica prevalente que se caracteriza por una presión sanguínea anormalmente alta en las arterias. Aproximadamente 65 millones de adultos en los Estados Unidos son afectados por la hipertensión. Ver Egan y otros, 2010, JAMA 303(20): 2043-2050. La condición también afecta a niños y adolescentes. Clínicamente, la hipertensión se define como una presión sistólica de 140 mm Hg o más y una presión diastólica de 90 mm Hg o más. Si no se le da tratamiento, la presión arterial alta aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares como aneurismas, ataques cardíacos, insuficiencia cardíaca, así como insuficiencia renal.

20 Los tratamientos actuales para la hipertensión incluyen cambios en el estilo de vida así como terapia con fármacos. Las principales clases de fármacos antihipertensivos incluyen, por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), antagonistas del receptor β_1 (antagonistas beta adrenérgicos), bloqueadores de los canales de calcio y diuréticos. Sin embargo, un número significativo de pacientes hipertensos son resistentes y no responden a dichos fármacos. En consecuencia, continúa existiendo la necesidad de nuevos métodos para el tratamiento de la hipertensión.

Los péptidos intestinales vasoactivos modificados y las composiciones farmacéuticas que los comprenden se describen en WO2011/020091.

30 Resumen de la invención

La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que un péptido vasoactivo modificado (VIP) que tiene una preferencia de unión por VPAC2 puede proporcionar un control de la presión arterial de acción prolongada, sinérgicamente con terapias antihipertensivas concomitantes. Por consiguiente, la presente invención, como se menciona en las reivindicaciones adjuntas, proporciona un VIP que tiene preferencia de unión por VPAC2 y al menos un fármaco antihipertensivo para su uso en terapia combinada, y composiciones para el tratamiento de la hipertensión.

40 En un aspecto, la invención proporciona un VIP que tiene preferencia de unión por VPAC2 para su uso en terapia combinada con al menos un fármaco antihipertensivo seleccionado de un antagonista del receptor β_1 , un inhibidor de la ACE y un bloqueador de los canales de calcio para su uso en el tratamiento de la hipertensión en un paciente, en donde el VIP comprende la secuencia de aminoácidos de sec. con núm. de ident.: 13 (MHSDAVFTDNYTRLRKOMAVKKYLNSILN) con la His del N-terminal en la posición 2, una metionina en el N-terminal, y un péptido de tipo elastina (ELP) en el C-terminal, en donde el ELP comprende al menos 90 repeticiones de la sec. con núm. de ident.: 3 (VPGXG), y en donde el VIP demuestra un tiempo prolongado de vida media en la circulación. La presente invención es para el uso en el tratamiento, por ejemplo, de hipertensión pulmonar, hipertensión esencial no controlada o hipertensión resistente. En algunas modalidades, el paciente presenta insuficiencia cardíaca crónica, y el VIP modificado es una terapia complementaria. En algunas modalidades, el paciente se somete a tratamiento para la hipertensión, incluyendo el tratamiento con uno o más de un antagonista del receptor β_1 , un inhibidor de ACE y un bloqueador de los canales de calcio.

55 En una modalidad, el VIP modificado induce vasorelajación en un paciente. En otra modalidad, el VIP que tiene preferencia de unión por VPAC2 induce la disminución de cualquiera de la presión sistólica, la presión diastólica y la presión arterial media.

60 El VIP que tiene preferencia de unión por VPAC2 puede administrarse mediante el uso de cualquier vía de administración adecuada, tal como por inyección subcutánea. En ciertas modalidades, el VIP modificado se administra aproximadamente una vez al día o aproximadamente una vez por semana. En una modalidad, donde el VIP modificado tiene la secuencia de aminoácidos de sec. con núm. ident.:14, el VIP modificado se administra en una dosis de aproximadamente 1 microgramo a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal. En otra modalidad, el VIP modificado se administra en una dosis de aproximadamente 10 microgramos a aproximadamente 10 miligramos por kilogramo de peso corporal.

65 En una modalidad, el fármaco antihipertensivo y el VIP descrito se administran por separado. En una modalidad, el antagonista del receptor β_1 es atenolol. En otra modalidad, el inhibidor de ACE es ramipril. En una modalidad adicional, el bloqueador de los canales de calcio es amlodipino.

En diversas modalidades, se contempla que el co-tratamiento del VIP que tiene preferencia de unión por VPAC2 y el fármaco antihipertensivo produce ventajas sinérgicas, o efectos aditivos, o de cualquier otra manera ventajas terapéuticas inesperadas.

5

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un VIP que tiene preferencia de unión por VPAC2 y al menos un fármaco hipertensivo que se selecciona de un antagonista del receptor β_1 , un inhibidor de ACE y un bloqueador de los canales de calcio, en donde la composición se formula para una dosis de una vez por día, o en donde la composición se formula para una dosis de una vez por semana.

10

Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra la secuencia de aminoácidos de una proteína de fusión VIP modificado-ELP (M-VIP-ELP1-120, sec. con núm. de ident.: 14) que tiene Met en el N-terminal y 120 unidades de ELP1 (VPGXG, sec. con núm. de ident.: 3) fusionado al VIP en el C-terminal.

15

La Figura 2 muestra la secuencia de aminoácidos de una proteína de fusión VIP modificado-ELP (MAA-VIP-ELP1-120, sec. con núm. de ident.: 15) que tiene Met-Ala-Ala en el extremo N-terminal, que es activable al péptido VIP maduro natural, y 120 unidades de ELP1 (VPGXG, sec. con núm. de ident.: 3) fusionadas al VIP en el C-terminal.

20

La Figura 3 es un mapa del plásmido pPB1031, que codifica ELP1-120 para la producción conveniente de fusiones recombinantes.

La Figura 4 representa pPB1046 que codifica una proteína de fusión M-VIP-ELP1-120 (sec. con núm. de ident.: 23). Se muestran los cebadores (P0045, sec. con núm. de ident.: 16, P0048, sec. con núm. de ident.: 17 y P0065, sec. con núm. de ident.: 18) para la construcción del gen recombinante.

25

La Figura 5 representa pPB1047 que codifica una proteína de fusión MAA-VIP-ELP1-120 (sec. con núm. de ident.: 24). Se muestran los cebadores (P0066, sec. con núm. de ident.: 19, P0064, sec. con núm. de ident.: 20, P0067, sec. con núm. de ident.: 21) para la construcción del gen recombinante.

30

La Figura 6 muestra la actividad *in vitro* para el receptor VPAC2 de VIP nativo y las proteínas de fusión VIP-ELP PB1046 y PB1047.

35

La Figura 7 muestra la actividad *in vitro* para el receptor VPAC1 de VIP nativo y las proteínas de fusión VIP-ELP PB1046 y P1047.

La Figura 8 muestra el efecto *in vivo* de PB1047 en la presión sanguínea de ratas. El panel de la izquierda muestra la presión arterial sistólica. El panel de la derecha muestra la presión arterial diastólica. VIP-ELP reduce la presión arterial durante un período de más de 12 horas.

40

La Figura 9 es un mapa del plásmido pPB1120, que codifica VIP-ELP1-120.

La Figura 10 muestra la actividad *in vitro* para el receptor VPAC1 de VIP nativo y las proteínas de fusión VIP-ELP PB1120 y PB1046.

45

La Figura 11 muestra la actividad *in vitro* para el receptor VPAC2 de VIP nativo y las proteínas de fusión VIP-ELP PB1120 y PB1046.

50

La Figura 12 muestra el perfil farmacocinético de la proteína de fusión VIP-ELP PB1120 en monos (n=3) después de una inyección subcutánea única de 3 mg/kg con ejes lineales. La Figura 12B muestra el perfil farmacocinético de la proteína de fusión VIP-ELP PB1120 con ejes semilogarítmicos.

Las Figuras 13A, 13B y 13C muestran el cambio promedio en la presión arterial sistólica, diastólica y media, respectivamente, durante intervalos de 3 horas en ratas inyectadas por vía subcutánea con PB1120 a una dosis de 0.1 mg/kg, 1 mg/kg o 5 mg/kg. La Figura 13D muestra la frecuencia cardíaca promedio de las ratas en cuestión durante intervalos de 3 horas después de la administración de PB1120.

55

Las Figuras 14A, 14B y 14C muestran que el control sostenido de la presión sanguínea dependiente de la dosis con PB1046 (Vasomera™) es independiente de la función del receptor β adrenérgico en ratas espontáneamente hipertensas.

60

Las Figuras 15A, 15B y 15C muestran que la administración concomitante de PB1046 (Vasomera™) y los antihipertensivos - atenolol, amlodipino o ramipril da como resultado efectos terapéuticos potenciados.

65

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención, como se menciona en las reivindicaciones adjuntas, se refiere a un VIP que tiene preferencia de unión por VPAC2 y al menos un fármaco antihipertensivo para su uso en terapia combinada, y composiciones, para tratar la hipertensión. Más específicamente, la presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que un VIP que tiene preferencia de unión por VPAC2 puede proporcionar un control sinérgico de la presión sanguínea con terapias antihipertensivas concomitantes. En consecuencia, la presente invención proporciona ventajas específicas para tratar la hipertensión, tales como el control sostenido de la presión sanguínea, una mejor eficacia del tratamiento y/o efectos secundarios reducidos. En algunas modalidades, el paciente tiene insuficiencia cardíaca congestiva, y el VIP es una terapia complementaria.

15 El péptido intestinal vasoactivo (VIP) es una hormona peptídica que contiene 28 residuos de aminoácidos. VIP exhibe una amplia variedad de acciones biológicas que incluyen, por ejemplo, vasodilatación sistémica, hipotensión, dilatación coronaria, broncodilatación y aumento del gasto cardíaco en animales y humanos. Más específicamente, VIP tiene un efecto beneficioso en la presión sanguínea y pulmonar y tiene un gran potencial como agente terapéutico para la hipertensión.

20 Existen al menos dos receptores para VIP, que incluyen el Receptor de Péptido Intestinal Vasoactivo 1 (VPAC1) y el Receptor de Péptido Intestinal Vasoactivo 2 (VPAC2). Estos receptores se unen tanto al VIP como a la molécula relacionada: polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP). Ambos receptores son miembros de la familia de receptores de siete dominios transmembranales acoplados a proteína G. VPAC1 se distribuye, por ejemplo, en el sistema nervioso central (CNS), hígado, pulmón, intestino y linfocitos T. VPAC2 se encuentra, por ejemplo, en el CNS, el páncreas, el músculo esquelético, el corazón, el riñón, el tejido adiposo, los testículos y el estómago.

25 Sin embargo, la corta vida media de VIP provoca que el péptido natural sea poco práctico como agente farmacéutico. Ver Pozo D, y otros, *Peptides* 28(9):1833-1846 (2007). De hecho, estudios han demostrado que la vida media de VIP en la sangre es de menos de dos minutos (Domschke y otros, 1978, *Gut* 19: 1049-53; Burhol y otros, 1978, *Scand J Gastroent* 13: 807-813). Además, la variedad de efectos biológicos de VIP puede complicar su desarrollo para cualquier indicación particular.

35 En diversas modalidades que se describen en la presente descripción, se proporcionan métodos para tratar la hipertensión en un paciente, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un VIP que tiene preferencia de unión por VPAC2 y uno o más fármacos antihipertensivos, o administrar un VIP que tiene preferencia de unión por VPAC2 a un paciente que se somete a tratamiento con uno o más de los siguientes: antagonista del receptor β_1 , un inhibidor de ACE y un bloqueador de los canales de calcio. Las formas de hipertensión tratables con la presente invención incluyen hipertensión pulmonar, hipertensión esencial no controlada e hipertensión resistente.

40 La hipertensión pulmonar es una enfermedad relativamente rara pero altamente mortal caracterizada por hipertensión arterial pulmonar progresiva y aumento del engrosamiento de las arterias y arteriolas pulmonares más pequeñas, que culmina en insuficiencia del ventrículo derecho (RV) (Said y otros, 2007, *Circulation* 115: 1260-8). VIP se relaciona con la circulación pulmonar y sistémica. Con respecto al lecho vascular pulmonar y sus alteraciones en la hipertensión pulmonar, VIP relaja el músculo liso vascular pulmonar de varias especies de mamíferos, *in vitro*, neutraliza o atenúa las acciones de la endotelina y otros vasoconstrictores, reduce la vasoconstricción pulmonar hipóxica e inhibe la proliferación del músculo liso vascular pulmonar de pacientes con hipertensión pulmonar. Además, VIP es un cotransmisor del sistema fisiológico no adrenérgico, no colinérgico de relajación del músculo liso vascular pulmonar.

50 La hipertensión esencial no controlada es la presión arterial consistentemente más alta de lo normal cuando no puede encontrarse una causa para la presión arterial alta. La hipertensión esencial es el tipo de hipertensión más prevalente, que afecta del 90-95% de los pacientes hipertensos (Carretero y otros, 2000, *Circulation* 101: 329-35). Las concentraciones de VIP disminuyen en ratas hipertensas esenciales propensas a ataques cerebrales (Mori y otros, 1993, *Jpn Heart J.* 34: 785-94) y el uso de VIP de humano con liposomas estabilizados estéricamente puede normalizar la presión arterial sistémica en hámster espontáneamente hipertensos (Onyuksel y otros, 2006, *Peptides* 27: 2271-5).

55 La hipertensión resistente es una forma de presión arterial alta que no responde al tratamiento (*por ejemplo*, la presión arterial permanece alta incluso cuando se administra una combinación de medicamentos). Las causas del control deficiente de la presión arterial son numerosas. Las causas más probables son la sobrecarga de volumen debido al consumo excesivo de sodio, la intolerancia a los medicamentos, el incumplimiento y la hipertensión secundaria. (Graves JW, 2000, *Mayo Clin Prac* 75: 278-84).

60 Los tratamientos actuales para la hipertensión incluyen cambios en el estilo de vida así como terapia con fármacos. De los tratamientos no farmacológicos para la hipertensión, la reducción de peso y la restricción de sal se consideran los más exitosos. Sin embargo, existen varios fármacos disponibles para aquellos pacientes cuya presión arterial no puede mantenerse en un intervalo aceptable mediante tratamientos no farmacológicos. Las principales clases de fármacos antihipertensivos incluyen, por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), antagonistas del receptor β_1 (antagonistas beta adrenérgicos), bloqueadores de los canales de calcio y diuréticos.

- 5 Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) bloquean la producción de angiotensina II, una hormona que normalmente causa vasoconstricción. Como resultado, los vasos sanguíneos se dilatan y la presión arterial se reduce. Además, la angiotensina II estimula la liberación de aldosterona, una hormona responsable de la retención de sodio. En consecuencia, los inhibidores de la ACE también disminuyen la presión arterial al imitar el efecto de los diuréticos. Los ejemplos de inhibidores de la ACE incluyen, por ejemplo, enalapril, captopril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril.
- 10 Los antagonistas del receptor β_1 (antagonistas beta adrenérgicos) bloquean la unión de la norepinefrina y la epinefrina (adrenalina) a los receptores beta en los nervios, reduciendo de esta manera la frecuencia cardíaca. Como resultado, el corazón late más lentamente y con menos fuerza y la presión arterial se reduce. Además, los antagonistas del receptor β_1 también causan vasodilatación, reduciendo aún más la presión arterial. Los ejemplos de antagonistas del receptor β_1 incluyen acebutolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, nebivolol y propranolol.
- 15 Los bloqueadores de los canales de calcio evitan que el calcio ingrese a las células musculares del corazón y los vasos sanguíneos, lo que reduce la presión arterial. Más específicamente, los bloqueadores de los canales de calcio relajan y dilatan los vasos sanguíneos al afectar las células musculares en las paredes arteriales. Los bloqueadores de los canales de calcio incluyen, por ejemplo, amlodipino, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina y verapamilo.
- 20 Los diuréticos provocan que el cuerpo excrete agua y sal. Esto conduce a una reducción en el volumen plasmático, disminuyendo de esta manera la presión arterial sistémica. Los diuréticos incluyen, por ejemplo, furosemida, hidroclorotiazida y espironolactona.
- 25 Todos los fármacos antihipertensivos mencionados anteriormente tienen efectos secundarios. Además, un número significativo de pacientes hipertensos son resistentes y no responden a dichos fármacos. La presente invención se basa en el descubrimiento de que puede obtenerse un aumento en eficacia del tratamiento y/o una reducción de los efectos secundarios a través del co-tratamiento con un péptido intestinal vasoactivo modificado con preferencia de unión por VPAC2 y uno de los fármacos más antihipertensivos tales como un inhibidor de la enzima convertidora de la
- 30 angiotensina (ACE), un antagonista beta adrenérgico y un bloqueador de los canales de calcio.
- El péptido vasoactivo intestinal (VIP) es una hormona peptídica que contiene 28 residuos de aminoácidos y se produce en muchas áreas del cuerpo humano, incluidos el intestino, el páncreas y los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo en el cerebro. VIP exhibe una amplia variedad de acciones biológicas en animales y humanos que incluyen vasodilatación sistémica, hipotensión, aumento del gasto cardíaco, estimulación respiratoria, hiperglucemia, dilatación coronaria, broncodilatación. VIP también afecta el equilibrio del sistema inmune.
- 35 VIP tiene un efecto en varias partes del cuerpo. Con respecto al sistema digestivo, VIP puede inducir relajación del músculo liso (esfínter esofágico inferior, estómago, vesícula biliar), estimular la secreción de agua en el jugo pancreático y la bilis, y causar la inhibición de la secreción y absorción de ácido gástrico desde la luz intestinal. Su función en el intestino es estimular la secreción de agua y electrolitos, así como dilatar el músculo liso intestinal, dilatar los vasos sanguíneos periféricos, estimular la secreción de bicarbonato pancreático e inhibir la secreción de ácido gástrico estimulada por gastrina. Estos efectos contribuyen mutuamente a aumentar la motilidad. VIP tiene la función de estimular la secreción de pepsinógeno por las células principales.
- 40 El VIP se ha encontrado en el corazón y tiene efectos significativos en el sistema cardiovascular. Causa vasodilatación coronaria, así como también tiene un efecto inotrópico y cronotrópico positivo.
- 45 El VIP maduro tiene 28 residuos de aminoácidos con la siguiente secuencia: HSDAVFTDNYTRLRKOMAVKKYLNSILN (sec. con núm. de ident.: 22). VIP se obtiene a partir del procesamiento de la molécula precursora de 170 aminoácidos prepro-VIP. Las estructuras de VIP y los análogos ilustrativos se describen en las Patentes de Estados Unidos núms. 4,835,252, 4,939,224, 5,141,924, 4,734,400, 4,605,641, 6,080,837, 6,316,593, 5,677,419, 5,972,883, 6,489,297, 7,094,755, y 6,608,174.
- 50 Varias mutaciones para mejorar la estabilidad del péptido ante las proteasas *etc.* se detallan en la literatura (ver Onune y otros, Eur. J. Pharm. Biopharm., 2009). Estos péptidos VIP modificados pueden tener una sustitución M17L para prevenir la oxidación de Met, una o más sustituciones seleccionadas entre K15R, K20R y K21R para aumentar la estabilidad proteolítica, y/o una sustitución seleccionada entre N24A y S25A para aumentar la estabilidad proteolítica/térmica.
- 55 Los péptidos VIP modificados que incluyen una o más de estas modificaciones, y con modificaciones VIP adicionales se describen en la presente descripción.
- 60 En diversas modalidades que se describen en la presente descripción, se proporciona un VIP modificado (*por ejemplo*, que comprende la sec. con núm. de ident.: 13) (o un análogo funcional como se describió en la presente descripción). Generalmente, los análogos funcionales de VIP incluyen fragmentos funcionales truncados en el extremo N o C en 1 a
- 65

10 aminoácidos, que incluyen 1, 2, 3 o hasta aproximadamente 5 aminoácidos (con respecto a la sec. con núm. de ident.: 13). Tales análogos funcionales pueden contener de 1 a 5 inserciones de aminoácidos, deleciones y/o sustituciones (colectivamente) con respecto a la secuencia nativa (*por ejemplo*, sec. con núm. de ident.: 22), y en cada caso reteniendo la actividad del péptido (*por ejemplo*, a través de la unión a VPAC2). Dicha actividad puede confirmarse o ensayarse mediante el uso de cualquier ensayo disponible, que incluye un ensayo descrito en la presente descripción, e incluyendo cualquier ensayo adecuado para determinar o cuantificar una actividad descrita en Delgado y otros, 2004, Pharmacol. Revisiones 56(2):249-290. En estas u otras modalidades, el componente VIP del VIP modificado tiene al menos aproximadamente 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o 97% de identidad con la secuencia madura nativa (sec. con núm. de ident.: 13). La determinación de la identidad de secuencia entre dos secuencias (*por ejemplo*, entre una secuencia nativa y un análogo funcional) puede realizarse usando cualquier herramienta de alineamiento, incluyendo la que se describe en Tatusova y otros, 1999, FEMS Microbiol Lett. 174:247-250.

En un aspecto, se proporciona una molécula VIP modificado que tiene preferencia de receptor por VPAC2, en comparación con VIP no modificado. (*por ejemplo*, un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de sec. con núm. de ident.: 22). Por ejemplo, el VIP modificado puede tener una preferencia relativa de unión por VPAC2 sobre VPAC1 de al menos aproximadamente 2:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 25:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 100:1, aproximadamente 500:1 o más. Por ejemplo, en ciertas modalidades, el VIP modificado activa el receptor VPAC2 sustancialmente como el VIP maduro de humano, no modificado, es decir, con una EC50 dentro de un factor de aproximadamente 2 del VIP maduro de humano, no modificado (sec. con núm. de ident.: 22). Sin embargo, este mismo VIP modificado es 50 o 100 veces o más, menos efectivo que el VIP maduro de humano no modificado, en la activación del receptor VPAC1.

Dichas moléculas VIP modificadas pueden contener regiones N-terminales modificadas, tales como una adición de 1 a aproximadamente 500 aminoácidos a la histidina N-terminal del VIP, que puede incluir una secuencia de aminoácidos heteróloga de mamífero. Por ejemplo, el VIP modificado puede contener una sola metionina en el lado N-terminal de la histidina N-terminal natural del VIP maduro. Esta molécula también se prepara convenientemente en *E. coli* u otro sistema de expresión bacteriano, ya que la metionina no se eliminará por *E. coli* cuando el aminoácido adyacente es histidina. Alternativamente, el aminoácido N-terminal puede ser cualquiera de los aminoácidos naturales, específicamente alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina y prolina.

La secuencia adicional añadida al extremo N-terminal del VIP puede ser de cualquier secuencia, que incluye secuencias biológicamente activas y biológicamente inertes de 1 a aproximadamente 100, 1 a aproximadamente 50, 1 a aproximadamente 20, 1 a aproximadamente 10, y 1 a aproximadamente 5 aminoácidos.

El extremo N del VIP modificado puede tener la estructura M-N, donde M es metionina y N es el extremo N de la molécula VIP (*por ejemplo*, sec. con núm. de ident. 14, FIGURA 1). Esta metionina permite la traducción de la proteína en una célula huésped bacteriana o eucariota. Por lo tanto, el VIP modificado puede producirse en un sistema biológico, que incluye sistemas de expresión bacterianos y de levadura (*por ejemplo*, *E. coli*). Si bien la metionina en ocasiones puede eliminarse por la metionina aminopeptidasa (MA) en sistemas de expresión bacterianos, la histidina (H) es uno de los residuos menos favorables en la posición 2 para MA.

Aún en otras modalidades más, el extremo N se modifica a través de la fusión con una proteína heteróloga de mamífero, tal como una proteína de mamífero efectiva para prolongar la vida media de las moléculas terapéuticas. Dichas secuencias pueden ser secuencias de mamífero, tales como albúmina, transferrina o secuencias de Fc de anticuerpos. Dichas secuencias se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos núm. 7,238,667 (particularmente con respecto a los conjugados de albúmina), en la patente de Estados Unidos núm. 7,176,278 (particularmente con respecto a los conjugados de transferrina), y en la patente de Estados Unidos núm. 5,766,883.

En estas u otras modalidades, las modificaciones químicas al N-terminal del VIP pueden proporcionar preferencia por un receptor. La modificación química de proteínas y los métodos de esta se conocen bien en la técnica. Las modificaciones químicas ilustrativas no limitativas son PEGilación, metilgloxalación, alquilación reductiva, oxidación con ácido per fórmico, succinilación, aminoetilación y lipidación (Clifton, New Protein Techniques, Nueva Jersey: Humana Press (1985) ISBX. 0-89603-126-8. Volumen 3 de Methods in Molecular Biology). Los grupos químicos, como la PEGilación, pueden unirse mediante modificaciones de los grupos cisteína, metionina, histidina, lisina, arginina, triptófano, tirosina y carboxilo, y se han descrito previamente (ver Lundblad, Techniques in Protein Modification, CRC Press (1995)).

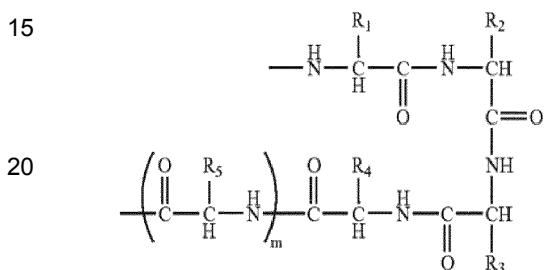
Fusiones a Polímeros Bioelásticos

En algunas modalidades, el VIP de la descripción contiene un componente polimérico bioelástico N-terminal y/o C-terminal. Un "polímero bioelástico" puede exhibir una transición inversa con la temperatura. Los polímeros bioelásticos son conocidos y se describen en, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos núm. 5.520.672 de Urry y otros. Los polímeros bioelásticos pueden ser polipéptidos que comprenden unidades elastoméricas de pentapéptidos, tetrapéptidos y/o nonapéptidos (*por ejemplo* péptidos similares a elastina"). Los polímeros bioelásticos que pueden usarse se exponen en la Patente de Estados Unidos núm. 4.474.851, que describe un número de unidades repetidas de tetrapéptido y pentapéptido que pueden usarse para formar un polímero bioelástico. Los polímeros bioelásticos

específicos también se describen en las patentes de Estados Unidos núms. 4,132,746;4,187,852;4,500,700;4,589,882; y 4,870,055. Otros ejemplos adicionales de polímeros bioelásticos se exponen en la patente de Estados Unidos núm. 6,699,294, la patente de Estados Unidos núm. 6,753,311, y la patente de Estados Unidos núm. 6,063,061.

5 En una modalidad, los polímeros bioelásticos son polipéptidos de fórmula general (VPGXG)_m donde X es cualquier aminoácido (*por ejemplo*, Ala, Leu, Phe) y m es de aproximadamente 20 a aproximadamente 2000, o aproximadamente 50 a aproximadamente 180. En modalidades ilustrativas de la descripción, m es 60, 90, 120, 150 o 180. La frecuencia de varios aminoácidos como el cuarto aminoácido puede cambiarse, así como también la identidad de X.

10 Por ejemplo, los polímeros bioelásticos pueden comprender unidades elastoméricas repetidas que se seleccionan entre pentapéptidos y tetrapéptidos bioelásticos, donde las unidades repetidas comprenden residuos de aminoácidos que se seleccionan del grupo que consiste en aminoácidos hidrófobos y residuos de glicina y donde las unidades repetidas existen en una conformación que tiene un giro beta de la fórmula:



25 en donde R₁-R₅ representan cadenas laterales de los residuos de aminoácidos 1-5, y m es 0 cuando la unidad repetida es un tetrapéptido o 1 cuando la unidad repetida es un pentapéptido. Las unidades repetidas de nonapéptido generalmente consisten en tetrapéptidos y pentapéptidos secuenciales. Los restos de aminoácidos hidrófobos se seleccionan entre alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, triptófano y metionina. En muchos casos, el primer residuo de aminoácido de la unidad que repetida es un residuo de valina, leucina, isoleucina o fenilalanina; el segundo residuo de aminoácido es un residuo de prolina; el tercer residuo de aminoácido es un residuo de glicina; y el cuarto residuo de aminoácido es glicina o un residuo muy hidrófobo tal como triptófano, fenilalanina o tirosina. Los ejemplos particulares incluyen el tetrapéptido Val-Pro-Gly-Gly, el tetrapéptido GGVP, el tetrapéptido GGFP, el tetrapéptido GGAP, el pentapéptido Val-Pro-Gly-Val-Gly, el pentapéptido GVGVP, el pentapéptido GKGVP, el pentapéptido GVGFP, el pentapéptido GFGFP, el pentapéptido GEGVP, el pentapéptido GFGVP y el pentapéptido GVGIP. Ver, *por ejemplo*, la patente de Estados Unidos núm. 6,699,294.

30

35

En ciertas modalidades ilustrativas, el VIP contiene un componente ELP N-terminal y/o C-terminal. El componente ELP comprende o consiste en unidades peptídicas estructurales o secuencias relacionadas con, o derivadas de, la proteína elastina. Dichas secuencias son útiles para mejorar una o más de las propiedades de las proteínas terapéuticas ya sea la biodisponibilidad, dosis terapéutica efectiva y/o frecuencia de administración, acción biológica, compatibilidad de formulación, resistencia a la proteólisis, solubilidad, vida media u otra medida de persistencia en el cuerpo subsecuente a la administración, y/o velocidad de eliminación del cuerpo. Ver, *por ejemplo*, la Publicación Internacional de Patente de Estados Unidos núm. WO 2008/030968.

40

45

Cuando el ELP se posiciona en el extremo C de VIP, pueden realizarse modificaciones adicionales en el N-terminal del VIP, tal como la adición de uno o más aminoácidos, tal como se describió anteriormente. En modalidades alternativas, no existen tales modificaciones en el N-terminal del VIP.

50 El componente ELP se construye a partir de unidades estructurales de tres a aproximadamente veinte aminoácidos, o en algunas modalidades, de cuatro a diez aminoácidos, tales como cinco o seis aminoácidos. La longitud de las unidades estructurales individuales, en un componente ELP particular, puede variar o puede ser uniforme. En ciertas modalidades, el componente ELP está compuesto por un motivo de politetra, polipenta, polihexa, polihepta, poliocta y polinonapeptido unidades estructurales repetidas. Las unidades estructurales ilustrativas incluyen unidades que se definen por las sec. con núms. de ident.: 1-12 (ver a continuación), que pueden emplearse como unidades estructurales repetidas, que incluyen unidades repetidas en tándem, o pueden emplearse en alguna combinación, para crear un ELP efectivo para mejorar las propiedades del componente terapéutico. Por lo tanto, el componente ELP puede comprender o consistir esencialmente en unidad(es) estructural(es) seleccionada(s) de las sec. con núms. de ident.: 1-12, como se define más abajo.

55

60

El componente ELP, que comprende tales unidades estructurales, puede ser de diferentes tamaños. Por ejemplo, el componente ELP puede comprender o consistir esencialmente en de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 unidades estructurales, o en ciertas modalidades de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 unidades estructurales, o en ciertas modalidades de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 unidades estructurales, o de aproximadamente 75 a aproximadamente 130 unidades estructurales, incluyendo una o una combinación de unidades definidas por las sec. con núms. de ident.: 1-12. El componente ELP puede tener aproximadamente 120 unidades

65

- estructurales, tales como repeticiones de unidades estructurales definidas por las sec. con núms. de ident.: 3 (definidas más abajo). Así, el componente ELP puede tener una longitud de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 residuos de aminoácidos, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 600 residuos de aminoácidos, o de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 residuos de aminoácidos, o de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 residuos de aminoácidos.
- En algunas modalidades, el componente ELP, o en algunos casos el agente terapéutico, tiene un tamaño menor a aproximadamente 150 kDa, o menor a aproximadamente 100 kDa, o menor a aproximadamente 55 kDa, o menor a aproximadamente 50 kDa, o menor a aproximadamente 40 kDa, o menor a aproximadamente 30 o 25 kDa.
- En algunas modalidades, el componente ELP en el estado no transicionado puede tener una forma extendida, relativamente no estructurada y no globular para evadir la filtración del riñón. En tales modalidades, los agentes terapéuticos de la invención tienen un peso molecular menor que el límite de corte que se reconoce generalmente para la filtración a través del riñón, tal como menor a aproximadamente 60 kDa, o en algunas modalidades menor a aproximadamente 55, 50, 45, 40, 30 o 25 kDa y, sin embargo, persiste en el cuerpo al menos en 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces o 100 veces más que una contraparte terapéutica desacoplada (*por ejemplo*, sin fusionar o sin conjugar).
- En estas u otras modalidades, el componente ELP no tiene un impacto sustancial o significativo en la acción biológica del péptido terapéutico. De este modo, el VIP fusionado a ELP de la presente invención puede mostrar una potencia (acción biológica) que es igual o similar a su contraparte no fusionada. El VIP fusionado a ELP de la presente invención puede exhibir una potencia o nivel de acción biológica (*por ejemplo*, como se ha probado *in vitro* o *in vivo*) de 10-100% de la exhibida por la contraparte no fusionada en el mismo ensayo. En diversas modalidades, el VIP (activado) fusionado a ELP de la presente invención puede mostrar una potencia o nivel de acción biológica (*por ejemplo*, como se ha probado *in vitro* o *in vivo*) de al menos 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, 95% o más del exhibido por la contraparte no fusionada.
- En ciertas modalidades, el componente ELP experimenta una transición inversa de fase reversible. Es decir, los componentes ELP son desordenados estructuralmente y altamente solubles en agua por debajo de una temperatura de transición (Tt), pero exhiben una transición aguda de fase de desorden a orden (intervalo de 2-3°C) cuando la temperatura se eleva por encima de la Tt, lo que lleva a la desolvatación y agregación de los componentes ELP. Por ejemplo, el ELP forma polímeros insolubles, cuando alcanzan un tamaño suficiente, que pueden eliminarse fácilmente y aislarse de la solución mediante centrifugación. Dicha transición de fase es reversible, y los ELP insolubles aislados pueden resolubilizarse completamente en solución tampón cuando la temperatura se devuelve por debajo de la Tt de los ELP. Por lo tanto, los agentes terapéuticos de la invención pueden, en algunas modalidades, separarse de otras proteínas contaminantes con alta pureza mediante el uso de procedimientos de ciclación de transición inversa, *por ejemplo*, utilizando la solubilidad dependiente de la temperatura del agente terapéutico, o adición de sal al medio. Se pueden usar ciclos sucesivos de transición inversa de fase para obtener un alto grado de pureza. Además de la temperatura y la fuerza iónica, otras variables ambientales útiles para modular la transición inversa de los agentes terapéuticos incluyen el pH, la adición de solutos y disolventes inorgánicos y orgánicos, la ionización o modificación química de la cadena lateral, y la presión.
- En ciertas modalidades, el componente ELP no experimenta una transición inversa de fase reversible, o no experimenta dicha transición en una Tt biológicamente relevante, y por lo tanto las mejoras en las propiedades biológicas y/o fisiológicas de la molécula (como se describe en otra parte de la presente descripción), puede ser total o sustancialmente independiente de cualquier propiedad de transición de fase. Sin embargo, tales propiedades de transición de fase pueden proporcionar ventajas prácticas adicionales, por ejemplo, en relación con la recuperación y purificación de tales moléculas.
- En la práctica de la presente invención, el componente ELP funciona para estabilizar o de otro modo mejorar el componente VIP en la composición terapéutica. Después de la administración de la construcción acoplada VIP-ELP al paciente que necesita el agente terapéutico VIP, el componente VIP y el ELP permanecen acoplados entre sí mientras que el VIP es terapéuticamente activo, *por ejemplo*, para el tratamiento y/o mejora de la hipertensión.
- En ciertas modalidades de la descripción, el (los) componente(s) ELP pueden estar formados por unidades estructurales, que incluyen pero no se limitan a:
- el tetrapéptido Val-Pro-Gly-Gly o VPGG (sec. con núm. de ident.: 1);
 - el tetrapéptido Ile-Pro-Gly-Gly o IPGG (sec. con núm. de ident.: 2);
 - el pentapéptido Val-Pro-Gly-X-Gly (sec. con núm. de ident.: 3), o VPGXG, donde X es cualquier residuo de aminoácido natural o no natural, y donde X varía opcionalmente entre repeticiones poliméricas u oligoméricas;
 - el pentapéptido Ala-Val-Gly-Val-Pro o AVGVV (sec. con núm. de ident.: 4);
 - el pentapéptido Ile-Pro-Gly-X-Gly, o IPGXG (sec. con núm. de ident.: 5), donde X es cualquier residuo de aminoácido natural o no natural, y donde X varía opcionalmente entre repeticiones poliméricas u oligoméricas;
 - el pentapéptido Ile-Pro-Gly-Val-Gly o IPGVG (sec. con núm. de ident.: 6);

- (f) el pentapéptido Leu-Pro-Gly-X-Gly, o LPGXG (sec. con núm. de ident.: 7), donde X es cualquier residuo de aminoácido natural o no natural, y donde X varía opcionalmente entre repeticiones poliméricas u oligoméricas;
- (g) el pentapéptido Leu-Pro-Gly-Val-Gly, o LPGVG (sec. con núm. de ident.: 8);
- (h) el hexapéptido Val-Ala-Pro-Gly-Val-Gly, o VAPGVG (sec. con núm. de ident.: 9);
- (I) el octapéptido Gly-Val-Gly-Val-Pro-Gly-Val-Gly, o GVGVPVG (sec. con núm. de ident.: 10);
- (J) el nonapéptido Val-Pro-Gly-Phe-Gly-Val-Gly-Ala-Gly, o VPGFVGAG (sec. con núm. de ident.: 11); y
- (K) los nonapéptidos Val-Pro-Gly-Val-Gly-Val-Pro-Gly-Gly, o VPGVGPVG (sec. con núm. de ident.: 12).

Tales unidades estructurales que se definen por las sec. con núms. de ident.: 1-12 pueden formar unidades repetidas estructurales, o pueden usarse en combinación para formar un componente ELP. En algunas modalidades de la descripción, el componente ELP está formado completamente (o casi en su totalidad) de una o una combinación de (*por ejemplo*, 2, 3 o 4) unidades estructurales que se seleccionan de las sec. con núms. de ident.: 1-12. En otras modalidades, al menos el 75%, o al menos el 80%, o al menos el 90% del componente de ELP se forma a partir de una o una combinación de unidades estructurales seleccionadas de sec. con núm. de ident.: 1-12, y que pueden estar presentes como unidades repetidas.

En ciertas modalidades, el (los) componente(s) ELP contienen unidades repetidas, que incluyen unidades repetidas en tándem, del pentapéptido Val-Pro-Gly-X-Gly (sec. con núm. de ident.: 3), donde X es como se definió anteriormente, y donde el porcentaje de unidades de pentapéptido Val-Pro-Gly-X-Gly (sec. con núm. de ident.: 3) tomadas con respecto a todo el componente ELP (que puede comprender unidades estructurales distintas de VPGXG (sec. con núm. de ident.: 3)) es mayor que aproximadamente el 75%, o mayor que aproximadamente el 85%, o mayor que aproximadamente el 95% del componente ELP. El componente ELP puede contener motivos que tienen una repetición de 5 a 15 unidades (*por ejemplo*, aproximadamente 10 unidades o aproximadamente 12 unidades de repetición) del pentapéptido de sec. con núm. de ident.: 3, con el residuo huésped X variando entre al menos 2 o al menos 3 de las unidades estructurales dentro de cada repetición. Los residuos huéspedes pueden seleccionarse independientemente, tal como entre los aminoácidos Val, Ile, Leu, Ala, Gly y Trp (y pueden seleccionarse de manera que retengan una propiedad de transición inversa de fase deseada). Los motivos ilustrativos incluyen VPGXG (sec. con núm. de ident.: 3), donde los residuos huéspedes son Val (que puede estar presente en 40% a 60% de las unidades estructurales), Gly (que puede estar presente en 20% a 40% de las unidades estructurales) y Ala (que puede estar presente en 10% a 30% de las unidades estructurales). El propio motivo de repetición puede repetirse, por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 veces, así como de aproximadamente 8 a 15 veces (*por ejemplo*, aproximadamente 12 veces), para crear un componente de ELP ilustrativo. El componente ELP como se describió en este párrafo, puede por supuesto construirse a partir de cualquiera de las unidades estructurales definidas por las sec. con núms. de ident.: 1-12, o combinaciones de las mismas. Un ejemplo de componente ELP se muestra en la Figura 1 fusionado al C-terminal del VIP.

En algunas modalidades, las unidades ELP pueden formar una estructura de giro β que proporciona una propiedad similar a la elastina (*por ejemplo*, transición inversa de fase). Ejemplos de secuencias peptídicas adecuadas para crear una estructura de giro β se describen en la Publicación Internacional de Patente núm. WO 1996/032406. Por ejemplo, el cuarto residuo (X) en la secuencia del pentapéptido de elastina, VPGXG (sec. con núm. de ident.: 3), puede alterarse sin eliminar la formación de un giro β .

En ciertas modalidades, los componentes de ELP incluyen repeticiones poliméricas u oligoméricas del pentapéptido VPGXG (sec. con núm. de ident.: 3), donde el residuo huésped X es cualquier aminoácido. X puede ser un aminoácido que se produce de forma natural o no natural. En algunas modalidades, X se selecciona entre alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina. En algunas modalidades, X es un aminoácido natural diferente de prolina o cisteína.

El residuo huésped X (*por ejemplo*, con respecto a la sec. con núm. de ident.: 3, u otra unidad estructural ELP) puede ser un aminoácido no clásico (no codificado genéticamente). Los ejemplos de aminoácidos no clásicos incluyen: D-isómeros de los aminoácidos comunes, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido α -amino isobutírico, ácido A-aminobutírico, Abu, ácido 2-aminobutírico, γ -Abu, ϵ -Ahx, ácido 6-amino hexanoico, Aib, Ácido 2-amino isobutírico, ácido 3-amino propiónico, ornitina, norleucina, norvalina, hidroxiprolina, sarcosina, citrulina, homocitrulina, ácido cisteico, t-butilglicina, t-butilalanina, fenilglicina, ciclohexilalanina, β -alanina, fluoro-aminoácidos, aminoácidos diseñados tales como β -metil aminoácidos, Ca -metil aminoácidos, Na -metil aminoácidos y análogos de aminoácidos en general.

La selección de X puede ser independiente en cada unidad estructural de ELP (*por ejemplo*, para cada unidad estructural definida en la presente descripción que tiene un residuo huésped X). Por ejemplo, X puede seleccionarse independientemente para cada unidad estructural como un aminoácido que tiene una cadena lateral cargada positivamente, un aminoácido que tiene una cadena lateral cargada negativamente, o un aminoácido que tiene una cadena lateral neutra, que incluye en algunas modalidades, una cadena lateral hidrofóbica.

En aún otras modalidades, el (los) componente(s) ELP pueden incluir repeticiones poliméricas u oligoméricas de los pentapéptidos VPGXG (sec. con núm. de ident.: 3), IPGXG (sec. con núm. de ident.: 5) o LPGXG (sec. con núm. de ident.: 7), o una combinación del mismo, donde X es como se definió anteriormente.

En cada modalidad, las unidades estructurales, o en algunos casos repeticiones poliméricas u oligoméricas, de las secuencias ELP pueden separarse por uno o más residuos de aminoácidos que no eliminan el efecto global de la molécula, es decir, al impartir ciertas mejoras al componente terapéutico como se describe en la presente descripción.

5 En ciertas modalidades, como uno o más aminoácidos tampoco eliminan o afectan sustancialmente las propiedades de transición de fase del componente ELP (con respecto a la eliminación de uno o más aminoácidos).

La estructura de los componentes ELP resultantes puede describirse utilizando la notación ELPK [X_iY_j-n], donde k designa una unidad de repetición ELP particular, las letras capitales entre corchetes son códigos de aminoácidos de una sola letra y sus subíndices correspondientes designan la relación relativa de cada residuo huésped X en las unidades estructurales (cuando corresponda), y n describe la longitud total del ELP en número de repeticiones estructurales. Por ejemplo, ELP1 [V₅A₂G₃-10] designa un componente ELP que contiene 10 unidades repetidas del pentapéptido VPGXG (sec. con núm. de ident.: 3), donde X es valina, alanina y glicina en una relación relativa de 5:2:3; ELP1 [K₁V₂F₁-4] designa un componente ELP que contiene 4 unidades repetidas del pentapéptido VPGXG (sec. con núm. de ident.: 3), donde X es lisina, valina y fenilalanina en una relación relativa de 1:2:1; ELP1 [K₁V₇F₁-9] designa un polipéptido que contiene 9 unidades repetidas del pentapéptido VPGXG (sec. con núm. de ident.: 3), donde X es lisina, valina y fenilalanina en una relación relativa de 1:7:1; ELP1 [V₁A₈G₇-10] designa un componente ELP que contiene 10 unidades repetidas del pentapéptido VPGXG (sec. con núm. de ident.: 3), donde X es valina, alanina y glicina a una relación relativa de 1: 8: 7; ELP1 [V-5] designa un polipéptido que contiene 5 unidades repetidas del pentapéptido VPGXG (sec. con núm. de ident.: 3), donde X es exclusivamente valina; ELP1 [V-20] designa un polipéptido que contiene 20 unidades repetidas del pentapéptido VPGXG (sec. con núm. de ident.: 3), donde X es exclusivamente valina; ELP2 [5] designa un polipéptido que contiene 5 unidades repetidas del pentapéptido AVGVP (sec. con núm. de ident.: 4); ELP3 [V-5] designa un polipéptido que contiene 5 unidades repetidas del pentapéptido LPGXG (sec. con núm. de ident.: 5), donde X es exclusivamente valina; ELP4 [V-5] designa un polipéptido que contiene 5 unidades repetidas del pentapéptido LPGXG (sec. con núm. de ident.: 7), donde X es exclusivamente valina. Tales componentes ELP como se describe en este párrafo pueden usarse para aumentar las propiedades terapéuticas del componente terapéutico.

Además, el Tt es una función de la hidrofobicidad del residuo huésped. Por lo tanto, variando la identidad del residuo(s) huésped(s) y su(s) fracción(es) molar(es), pueden sintetizarse ELP que exhiban una transición inversa en un rango de 0-100 °C. De este modo, la Tt a una longitud de ELP dada puede reducirse incorporando una fracción más grande de residuos huéspedes hidrofóbicos en la secuencia de ELP. Los ejemplos de residuos huéspedes hidrofóbicos adecuados incluyen valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, triptófano y metionina. También puede usarse tirosina, que es moderadamente hidrofóbica. Por el contrario, la Tt puede aumentarse incorporando residuos, como los que se seleccionan del grupo que consiste en: ácido glutámico, cisteína, lisina, aspartato, alanina, asparagina, serina, treonina, glicina, arginina y glutamina; preferiblemente seleccionado entre alanina, serina, treonina y ácido glutámico.

El componente ELP en algunas modalidades se selecciona o diseña para proporcionar una Tt (en condiciones fisiológicas) que varía de aproximadamente 10°C a aproximadamente 80°C, así como de aproximadamente 35°C a aproximadamente 60°C, o de aproximadamente 38°C a aproximadamente 45°C. En algunas modalidades, la Tt es mayor que aproximadamente 40°C o mayor que aproximadamente 42°C, o mayor que aproximadamente 45°C, o mayor que aproximadamente 50°C. La temperatura de transición, en algunas modalidades, está por encima de la temperatura corporal del sujeto o paciente (*por ejemplo*, > 37°C) permaneciendo así soluble *in vivo*, o en otras modalidades, la Tt está por debajo de la temperatura corporal (*por ejemplo*, < 37°C) para proporcionar ventajas alternativas, tales como formación *in vivo* de un depósito de fármaco para la liberación sostenida del agente terapéutico. Ver, por ejemplo, la publicación de Patente de Estados Unidos núm. US 2007/0009602.

La Tt del componente ELP puede modificarse variando la longitud de la cadena ELP, ya que la Tt generalmente aumenta al disminuir el peso molecular (MW). Para polipéptidos que tienen un peso molecular > 100.000, la escala de hidrofobicidad desarrollada por Urry y otros (Publicación Internacional de Patente núm. WO 1996/032406) proporciona un medio para predecir la Tt aproximada de una secuencia ELP específica. Sin embargo, en algunas modalidades, la longitud del componente ELP puede mantenerse relativamente pequeña, mientras se mantiene una Tt objetivo, incorporando una fracción mayor de residuos huéspedes hidrofóbicos (*por ejemplo*, residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales hidrófobas) en la secuencia ELP. Para polipéptidos que tienen un peso molecular de <100.000, la Tt puede predecirse o determinarse mediante la siguiente función cuadrática: $Tt = M_0 + M_1X + M_2X^2$ donde X es el MW de la proteína de fusión, y $M_0 = 116.21$; $M_1 = -1.7499$; $M_2 = 0.010349$.

Mientras que la Tt del componente ELP, y por lo tanto del componente ELP acoplado a un componente terapéutico, se ve afectada por la identidad y la hidrofobicidad del residuo huésped, X, las propiedades adicionales de la molécula también pueden verse afectadas. Tales propiedades incluyen, pero no se limitan a, solubilidad, biodisponibilidad, persistencia, vida media, potencia y seguridad de la molécula.

En la sección de Ejemplos más abajo, se ve que el agente VIP acoplado a ELP retiene una cantidad significativa de la actividad biológica del VIP nativo, con relación a las formas de VIP no fusionadas. Adicionalmente, se muestra que los ELP exhiben vidas medias largas. De forma correspondiente, los ELP pueden usarse de acuerdo con la invención para aumentar sustancialmente (*por ejemplo*, en más del 10%, 20%, 30%, 50%, 100%, 200% o más, en modalidades específicas) la vida media de VIP, en forma conjugada con un ELP, en comparación con la vida media de la forma libre (no conjugada) del agente terapéutico. El VIP modificado que tiene una vida media circulatoria prolongada puede

administrarse de 1 a aproximadamente 10 veces por semana, tal como de 1 a aproximadamente 5 veces por semana, o de 1 a aproximadamente 3 veces por semana. El VIP modificado o la composición farmacéutica que lo comprende puede administrarse aproximadamente una vez al día, o aproximadamente cada dos días, o aproximadamente cada tres días, o aproximadamente una vez a la semana (*es decir*, una dosificación semanal).

Una proteína de fusión VIP producida de manera recombinante, de acuerdo con ciertas modalidades de la invención, incluye el componente de fusión (*por ejemplo*, ELP) y un VIP o un análogo de VIP asociados entre sí a través de fusión genética. Por ejemplo, la proteína de fusión puede generarse mediante la traducción de un polinucleótido que codifica VIP o un análogo de VIP clonado en marco con el componente ELP.

En ciertas modalidades, el componente ELP y VIP o un análogo de VIP pueden fusionarse mediante el uso de un péptido de enlace de varias longitudes para proporcionar una mayor separación física y permitir una mayor movilidad espacial entre las porciones fusionadas, y así maximizar la accesibilidad de VIP o un análogo de VIP, por ejemplo, para unirse a su receptor correspondiente. El péptido de enlace puede consistir en aminoácidos que son flexibles o más rígidos. Por ejemplo, un péptido de enlace flexible puede incluir aminoácidos que tienen cadenas laterales relativamente pequeñas, y que pueden ser hidrofílicos. Sin limitación, el péptido de enlace flexible puede comprender residuos de glicina y/o serina. Los péptidos de enlace más rígidos pueden contener, por ejemplo, cadenas laterales de aminoácidos con mayor impedimento estérico, tales como (sin limitación) tirosina o histidina. El péptido de enlace puede tener menos de aproximadamente 50, 40, 30, 20, 10 o 5 residuos de aminoácidos. El péptido de enlace puede unirse covalentemente a y entre el VIP o un análogo de VIP y un componente ELP, por ejemplo, a través de fusión recombinante.

El péptido de enlace o péptido separador puede ser escindible por proteasa o no escindible. A manera de ejemplo, los separadores peptídicos escindibles incluyen, sin limitación, una secuencia peptídica reconocida por proteasas (*in vitro* o *in vivo*) de tipo variable, tal como T_{ev}, trombina, factor Xa, plasmina (proteasas de sangre), metaloproteasas, catepsinas y proteasas que se encuentran en otros compartimentos corporales. En algunas modalidades que emplean péptidos de enlace escindibles, la proteína de fusión puede ser inactiva, menos activa o menos potente que una fusión, que luego se activa tras la escisión del separador *in vivo*. Alternativamente, cuando el agente terapéutico es suficientemente activo como una fusión, puede emplearse un separador no escindible. El separador no escindible puede ser de cualquier tipo adecuado, que incluye, por ejemplo, residuos separadores no escindibles que tienen la fórmula [(Gly)_n-Ser]_m, donde n es de 1 a 4, inclusivo, y m es de 1 a 4, inclusivo. Alternativamente, podría emplearse una secuencia ELP corta diferente a la cadena principal del ELP en lugar de un péptido de enlace o separador, mientras se logra el efecto necesario.

En aún otras modalidades de la descripción, el agente terapéutico es una fusión recombinante que tiene un componente terapéutico flanqueado en cada extremo por un componente ELP. Al menos uno de dichos componentes ELP puede unirse mediante un separador escindible, de manera que el componente terapéutico es inactivo, pero se activa *in vivo* mediante la eliminación proteolítica de un único componente ELP. Siendo la fusión ELP única resultante activa y con una vida media mejorada (u otra propiedad descrita en la presente descripción) *in vivo*.

En otras modalidades, se proporcionan conjugados químicos de un VIP o un análogo de VIP y el componente ELP. Los conjugados pueden prepararse acoplado químicamente un componente ELP a VIP o un análogo de VIP mediante cualquier número de métodos bien conocidos en la técnica (Ver, *por ejemplo*, Nilsson y otros, 2005, Ann Rev. Biophys Bio Structure 34: 91-118). En algunas modalidades, el conjugado químico puede formarse al unir covalentemente el VIP o un análogo de VIP al componente ELP, directamente o a través de un motivo de enlace corto o largo, a través de uno o más grupos funcionales en el componente proteico terapéutico, *por ejemplo*, grupos amina, carboxilo, fenilo, tiol o hidroxilo, para formar un conjugado covalente. Pueden usarse diversos péptidos de enlace convencionales, *por ejemplo*, Diisocianatos, diisotiocianatos, carbodiimidias, ésteres bis (hidroxisuccinimida), ésteres de maleimida-hidroxisuccinimida, glutaraldehído y similares.

Los separadores químicos no peptídicos pueden ser adicionalmente de cualquier tipo adecuado, incluidos, por ejemplo, los péptidos de enlace funcionales descritos en Bioconjugate Techniques, Greg T. Hermanson, publicado por Academic Press, Inc, 1995, y los especificados en Cross-Linking Reagents Technical Handbook, disponible en Pierce Biotechnology, Inc. (Rockford, Illinois). Los separadores químicos ilustrativos incluyen enlazadores homobifuncionales que pueden unirse a grupos amina de Lys, así como también enlazadores heterobifuncionales que pueden unirse a Cys en un extremo, y a Lys en el otro extremo.

En ciertas modalidades, los componentes ELP relativamente pequeños (*por ejemplo*, componentes ELP de menos de aproximadamente 30 kDa, 25 kDa, 20 kDa, 15 kDa, o 10 kDa), que no experimentan transición a temperatura ambiente (o la temperatura del cuerpo humano, por ejemplo, T_t >37°C) están químicamente acoplados o entrecruzados. Por ejemplo, dos componentes ELP relativamente pequeños, que tienen las mismas o diferentes propiedades, pueden estar químicamente acoplados. Tal acoplamiento, en algunas modalidades, puede tener lugar *in vivo*, mediante la adición de un único residuo de cisteína en o alrededor del extremo C-terminal del ELP. Tales componentes ELP pueden fusionarse cada uno a uno o más componentes terapéuticos, para aumentar la actividad o avidéz en el objetivo.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un VIP modificado con preferencia de unión por VPAC2 y al menos un fármaco antihipertensivo, junto con un portador, diluyente o

excipiente aceptable farmacéuticamente. Dichas composiciones farmacéuticas son efectivas para tratar o mejorar la hipertensión, como se describe en la presente descripción.

5 Se contempla que cada uno de los agentes terapéuticos se puede administrar *per se* así como también en diversas formas que incluyen ésteres, sales y otros derivados fisiológicamente funcionales de los mismos aceptables farmacéuticamente. Se contempla además que los agentes terapéuticos pueden formularse únicamente, o junto con otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, el VIP modificado con preferencia de unión por VPAC2 y el uno o más fármacos antihipertensivos puede administrarse como una única formulación o como formulaciones de separación.

10 Las formulaciones del agente terapéutico incluyen aquellas adecuadas para la administración parenteral así como no parenteral. Las modalidades de administración ilustrativas incluyen oral, bucal, tópica, nasal, pulmonar, subcutánea, intramuscular e intravenosa, entre otras. Se prefieren formulaciones adecuadas para la administración parenteral.

15 Las formulaciones que comprenden el agente terapéutico de la presente invención pueden presentarse convenientemente en formas de dosificación unitaria y pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Dichos métodos generalmente incluyen la etapa de poner los agentes terapéuticos en asociación con un portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. Típicamente, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto en las formas de dosificación y la formulación deseada.

20 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral comprenden convenientemente una preparación estéril aceitosa o acuosa de los ingredientes terapéuticos, que preferentemente es isotónica con la sangre del receptor, (*por ejemplo*, solución salina fisiológica). Dichas formulaciones pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes u otros sistemas de micropartículas que están diseñados para dirigir el agente terapéutico a la circulación o a uno o más órganos. Las formulaciones pueden presentarse en forma de dosis unitaria o multidosis.

25 Además de los ingredientes mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir además uno o más ingredientes accesorios que se seleccionan entre diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, disgregantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluidos antioxidantes) y similares.

30 Aunque un experto en la técnica puede determinar la dosis deseable en cada caso (incluyendo una dosis unitaria para administración de depósito), una dosis adecuada del agente terapéutico que tiene la secuencia de aminoácidos de sec. con núm. de ident.: 14 debe estar en un rango de aproximadamente 1 microgramo (μg) a aproximadamente 100 miligramos (mg) por kilogramo de peso corporal del receptor, o en un intervalo de aproximadamente 10 μg a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal, o en un intervalo de aproximadamente 10 μg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal. La dosis deseada puede presentarse como una dosis o dos o más subdosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del período de dosificación (*por ejemplo*, una semana, dos semanas, etc.). Estas subdosis pueden administrarse en formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contienen de aproximadamente 10 μg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 50 μg a aproximadamente 200 mg, o de aproximadamente 50 μg a aproximadamente 100 mg de ingrediente activo por unidad de dosis de forma unitaria. Alternativamente, si la condición del receptor así lo requiere, las dosis pueden administrarse como una infusión continua.

35 40 45 Por supuesto, el modo de administración y las formas de dosificación afectarán la cantidad terapéutica del agente peptídico terapéutico activo que es conveniente y eficaz para una aplicación de tratamiento dada. Por ejemplo, las dosificaciones administradas por vía oral pueden ser al menos dos veces, *por ejemplo*, 2-10 veces, los niveles de dosificación usados en los métodos de administración parenteral. Las formulaciones de depósito también permitirán que se libere significativamente más agente terapéutico, de manera que el agente tendrá una liberación sostenida a lo largo del tiempo.

50 De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, el VIP puede administrarse de 1 a aproximadamente 10 veces por semana, tal como de 1 a aproximadamente 5 veces por semana, o de 1 a aproximadamente 3 veces por semana. El VIP modificado o la composición farmacéutica que la comprende puede administrarse aproximadamente una vez al día, o aproximadamente cada dos días, o aproximadamente cada tres días, o aproximadamente una vez a la semana.

55 En ciertas modalidades, el VIP modificado se administra por vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea o intramuscular. La administración puede ser una dosis unitaria del VIP modificado como se describe en la presente descripción.

60 65 El VIP modificado, cuando se administra por vía parenteral, puede administrarse una vez al día, o una o dos veces por semana, o de una a cinco veces por mes. En estas modalidades, el VIP modificado puede administrarse como un péptido de fusión soluble, que persiste en la circulación, como se describe en la presente descripción, para proporcionar una actividad sostenida con una administración relativamente infrecuente. El VIP modificado puede administrarse como un fármaco de depósito, como también se describe en la presente descripción, para proporcionar una liberación

sostenida de péptido de fusión en la circulación a lo largo del tiempo. Véase la solicitud de Patente de Estados Unidos núm. 2007/0009602.

5 La presente descripción proporciona métodos para tratar y/o mejorar la hipertensión en un paciente. En ciertos aspectos, la invención es para uso en terapia combinada, mediante la cual se administra un péptido intestinal vasoactivo modificado con preferencia de unión por VPAC2 a un paciente sometido a terapia con uno o más fármacos antihipertensivos tales como un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor β_1 , y/o un bloqueador de los canales de calcio.

10 La coadministración del VIP modificado y uno o más fármacos antihipertensivos puede realizarse mediante la administración concomitante de una sola formulación o de formulaciones separadas, *por ejemplo*, una formulación de VIP modificado y una formulación de uno o más fármacos antihipertensivos. La coadministración no requiere que los agentes terapéuticos se administren simultáneamente. La administración de formulaciones separadas se considera "concomitante" si el momento de su administración es tal que las actividades farmacológicas del VIP modificado y uno o
15 más fármacos antihipertensivos se solapan en el tiempo, ejerciendo de esta manera un efecto combinado antihipertensivo en el paciente. En consecuencia, el VIP modificado con preferencia de unión por VPAC2 puede administrarse antes, al mismo tiempo o después de la administración de uno o más fármacos antihipertensivos. La coadministración tampoco requiere que los agentes terapéuticos se administren por la misma vía de administración. Por el contrario, cada agente terapéutico puede efectuarse mediante cualquier vía apropiada. Por ejemplo, el VIP modificado
20 puede administrarse por vía subcutánea mientras que el bloqueador de los canales de calcio puede administrarse por vía oral.

La administración conjunta del VIP modificado con preferencia de unión por VPAC2 y uno o más fármacos antihipertensivos proporciona efectos beneficiosos derivados de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. Se
25 contempla que un VIP que tenga preferencia de unión por VPAC2 puede proporcionar un control de la presión arterial de acción prolongada sinérgicamente con terapias antihipertensivas concomitantes. Por consiguiente, la invención proporciona ventajas específicas tales como el control sostenido de la presión arterial, mejor eficacia del tratamiento y/o efectos secundarios reducidos.

30 La presente invención se ilustra además por los ejemplos siguientes, los cuales no deben interpretarse como limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

35 Clonación de construcciones VIP-ELP

La secuencia de ADN para el péptido VIP es como se describe en Simoncsits y otros (Eur. J. Biochem. 1988, 178(2):343-350), excepto que el residuo 17 era la metionina nativa y no tenía ninguna de las extensiones C-terminales
40 descritas.

Se hicieron dos variantes iniciales, una con una metionina en el extremo N-terminal, dado el codón de inicio ATG requerido, (PB1046) y una con el tripéptido MAA en el extremo N-terminal (PB1047). La metionina en PB1046 normalmente es eliminada por la metionina aminopeptidasa (MA) pero como la histidina es el segundo residuo y uno de
45 los aminoácidos menos favorables en esta posición para la MA, la metionina no se elimina. La metionina en PB1047 se eliminó para dejar AA, que luego puede eliminarse *in vitro* o *in vivo* mediante DPPIV para dar la histidina como el residuo N-terminal. La secuencia de ADN VIP se clonó en el vector pPB1031 (ver la Figura 3) que porta la secuencia de ADN de ELP1-120 para proporcionar un casete de expresión bajo el control del promotor T7.

50 Los oligonucleótidos sintéticos P0045, P0048, P0064 y P0065 se hibridaron juntos, se digirieron con la enzima de restricción XbaI y se ligaron en el plásmido pPB1031 que se había digerido con las enzimas de restricción XbaI/KpnI para dar el plásmido de expresión pPB1046 (ver Figura 4).

Los oligonucleótidos sintéticos P0066, P0064, P0067 y P0065 se hibridaron juntos, se digirieron con la enzima de restricción XbaI y se ligaron en el plásmido pPB1031 que se había digerido con las enzimas de restricción XbaI/KpnI para dar el plásmido de expresión pPB1047 (ver Figura 5).
55

Ejemplo 2

60 Actividad de la proteína de fusión VIP modificado-ELP *in vitro*

Para medir la actividad biológica *in vitro* y la potencia de las proteínas de fusión VIP o VIP-ELP, se utilizó un bioensayo basado en células. El ensayo mide el aumento en la concentración de monofosfato de adenosina cíclico intracelular (cAMP) en respuesta al tratamiento con proteínas de fusión VIP o VIP-ELP en células de ovario de hámster chino (CHO) diseñadas para expresar ya sea el Receptor Peptídico Intestinal Vasoactivo humano 2 (VPAC2) o el Receptor Péptido Intestinal Vasoactivo humano 1 (VPAC1). Ambas proteínas de fusión VIP y VIP-ELP pueden estimular la producción de
65

cAMP en estas células, lo que indica que las proteínas de fusión conservan la capacidad de unirse y activar al receptor. Ya que la cantidad de acumulación de AMPc en las células después de la unión y activación del ligando mediado por el receptor es directamente proporcional a la cantidad de péptido intacto o proteína de fusión presente, el ensayo puede usarse para determinar la bioactividad y la potencia relativa.

5

En este ejemplo, se probó la actividad de las proteínas de fusión VIP-ELP PB1046 y PB1047. La construcción PB1046 contiene VIP con una Met en el N-terminal y la construcción PB1047 contiene VIP con Ala-Ala en su extremo N-terminal. Ambas construcciones tienen ELP (1-120) en su C-terminal. En el primer experimento, se probó la actividad de las construcciones usando células CHO que expresan el receptor de VIP VPAC2. Después de 30 minutos de incubación de diversas concentraciones de las proteínas de fusión con la célula, las células se lisaron y la cantidad de cAMP producida se midió mediante el uso de un kit comercial. PB1047 se trató con DPP-IV antes de la adición a las células. La Figura 6 muestra los resultados. Como se muestra, la proteína de fusión VIP modificado PB1046 es algo más activa que la proteína VIP nativa, mientras que PB1047 es menos activa.

10

15

La actividad de PB1046 y PB1047 también se probó utilizando células CHO que expresan el receptor VIP VPAC1. Después de 30 minutos de incubación de diversas concentraciones de las proteínas de fusión con células CHO, se lisaron las células y se midió la cantidad de cAMP producida usando un kit comercial. PB1047 se trató con DPP-IV antes de la adición a las células. La Figura 7 muestra los resultados. Esta vez, la proteína de fusión VIP modificado PB1046 es mucho menos activa que la proteína VIP nativa, mientras que la actividad relativa de PB1047 contra VIP nativa es aproximadamente la misma que en la prueba para el receptor VPAC2. Estos resultados sugieren que PB1046 activa selectivamente el receptor VPAC2 en comparación con el receptor VPAC1.

20

Ejemplo 3

25

Efecto en la presión arterial de la Proteína de Fusión VIP-ELP

La actividad de la proteína de fusión VIP modificado-ELP PB1047 también se probó *in vivo*. Específicamente, se probaron los efectos de la proteína de fusión VIP-ELP sobre la presión arterial. Ratas espontáneamente hipertensas se trataron subcutáneamente con PB1047 (10 mg/kg) o tampón control y sus presiones sanguíneas se midieron en varios puntos después de la administración de la proteína de fusión. Se usaron cinco animales por cada grupo y los gráficos muestran el promedio y la desviación estándar. PB1047 redujo significativamente la presión arterial sistólica y diastólica en estos animales durante al menos 12 horas después de la administración (ver la Figura 8), lo que indica que la proteína de fusión VIP-ELP es activa y puede usarse potencialmente como productos farmacéuticos en el tratamiento de enfermedades relacionadas con VIP.

30

35

Ejemplo 4

Clonación, Expresión y Análisis de una Proteína de Fusión VIP-ELP Adicional, PB1120

40

La secuencia de ADN VIP se clonó en el vector pPB1120 (véase la Figura 9) que porta la secuencia de ADN de ELP1-120 para proporcionar un casete de expresión bajo el control del promotor T7. Luego, la cepa de *E. coli* de producción BLR se transformó con el plásmido pPB1120 y se cultivó en un medio rico tal como se describió anteriormente. Las muestras del péptido de fusión VIP-ELP1-120 resultante, PB1120, se purificaron y analizaron mediante SDS-PAGE.

45

La actividad del péptido de fusión PB1120 se probó *in vitro*. La actividad se probó mediante el uso de un ensayo que utiliza células CHO que expresan el receptor VIP (VPAC1) como se describió anteriormente en el Ejemplo 3. Como demuestra la Figura 10, PB1120 era aproximadamente 1.4 veces menos activo para el receptor VPAC1 que el péptido VIP nativo. En comparación, la construcción PB1046 que contiene un residuo de metionina N-terminal fue aproximadamente 11 veces menos activa que el péptido VIP nativo. En el transcurso de múltiples experimentos, PB1120 fue de cualquier manera de entre 1.4 a 6 veces menos activo que el péptido VIP nativo para el receptor péptido VPAC1.

50

La Figura 11 ilustra la actividad de PB1120 para el receptor VPAC2. Al igual que los resultados observados para el receptor VPAC1, PB1120 muestra una actividad ligeramente menor (~1.5 veces menor) que el péptido VIP nativo para VPAC2. Sin embargo, en contraste con los resultados observados con VPAC1, PB1046 fue equipotente para VPAC2 en comparación con el péptido nativo. En el transcurso de múltiples experimentos, PB1120 fue de cualquier manera de entre 1.5 a 7 veces menos activo que el péptido VIP nativo para el receptor péptido VPAC2.

55

Ejemplo 5

60

Perfil farmacocinético de la proteína de fusión VIP modificado-ELP PB1120

Además de los ensayos de potencia biológica descritos anteriormente, también se examinó el perfil farmacocinético de la proteína de fusión VIP-ELP PB1120. Monos recibieron inyecciones subcutáneas (SC) únicas (dosificación de 3 mg/kg) de PB1120 y se midieron diariamente las concentraciones de fármaco en plasma en el transcurso de una semana. Se usaron tres animales y los gráficos muestran el promedio y la desviación estándar. Más de la mitad de la

65

dosis inicial de PB1120 permaneció en la circulación hasta el día 4 (ver Figuras 12A y 12B, que ilustran las concentraciones plasmáticas medias de PB1120 después de la administración SC usando ejes lineales y semi-logarítmicos, respectivamente).

- 5 En base a estos datos, parece existir una fase de absorción prolongada después de la administración subcutánea de PB1120, consistente con una absorción lenta desde el sitio de administración. La vida media de eliminación aparente ($t_{1/2}$), basada en la disminución de las concentraciones plasmáticas, varió de 9.9 a 45.8 h y probablemente refleja la lenta absorción en lugar de la verdadera eliminación. Estos datos indican que la proteína de fusión VIP-ELP tiene una vida media drásticamente prolongada en comparación con la VIP nativa y puede administrarse potencialmente a intervalos prolongados (por ejemplo, puede administrarse una vez al día, aproximadamente cada dos días, aproximadamente cada tres días, o aproximadamente una vez a la semana).

Ejemplo 6

- 15 Efectos de la proteína VIP modificado-ELP PB1120 en la presión arterial

Para medir los efectos de la proteína de fusión VIP modificado-ELP PB1120 sobre la presión arterial sistólica, diastólica y media, las ratas recibieron inyecciones únicas, subcutáneas de 0.1 mg/kg, 1 mg/kg o 5 mg/kg de PB1120 y evaluadas en intervalos de 3 horas. Las Figuras 13A, 13B, y 13C muestran el cambio promedio en la presión arterial sistólica, diastólica y media, respectivamente. La figura 13D muestra la frecuencia cardíaca promedio durante 3 horas después de la administración de PB1120. Como demuestran las Figuras 13A-C, las ratas a las que se les inyectó 1 mg/kg o 5 mg/kg de PB1120 mostraron reducciones significativas en la presión arterial sistólica, diastólica y media 9 horas después de la inyección, lo que indica que la proteína de fusión VIP-ELP PB1120 puede administrarse potencialmente con el fin de tratar o prevenir la hipertensión en individuos afectados.

25

Ejemplo 7:

El control de la presión arterial con VPAC2-VIP selectivo es independiente de la función β -AR

- 30 El péptido intestinal vasoactivo natural (VIP) desencadena una vasodilatación potente al activar los receptores VPAC1 y VPAC2 acoplados a proteína G; sin embargo, la utilidad clínica de VIP es limitada debido a su corta vida media y los efectos secundarios mediados por VPAC1. Aquí, se probaron los efectos de PB 1046 (Vasomera™) cuando se administró como un bolo SQ de dosis única a ratas conscientes espontáneamente hipertensas (SHR).

- 35 Las ratas SHR (351 ± 4 g, $n = 8$) fueron instrumentadas para el seguimiento de la presión arterial telemétrica y la monitorización del ECG. A través de un diseño Cuadrado Latino, se evaluaron los efectos de Vasomera (1, 3 y 9 mg/kg SQ) así como del vehículo (VEH, SQ). Finalmente, se analizó Vasomera™ (9 mg/kg SQ) durante el bloqueo concomitante del receptor β -adrenérgico (BB, atenolol 20 mg/kg/día PO). Se midieron los cambios en la presión arterial media (MAP) y la frecuencia cardíaca (HR).

40

- Vasomera™ indujo disminuciones dependientes de la dosis en la presión arterial que se mantuvieron durante hasta 12 horas después de la dosificación (ver Figura 14A). Por ejemplo, a 9 mg/kg (177 nmol/kg), Vasomera™ redujo la MAP en $16 \pm 3\%$ (154 ± 5 mmHg frente a 184 ± 6 en VEH @ + 6 h, $P < 0.05$). Concomitantemente, Vasomera™ desencadenó cardioaceleración moderada (370 ± 15 latidos por minuto a 9 mg/kg vs. 322 ± 10 latidos por minuto en VEH @ + 2 h, $P < 0.05$). Notablemente, el bloqueo del receptor β -adrenérgico atenuó los efectos cronotrópicos de Vasomera™ (308 ± 3 bpm @ +2h) mientras preservaba/potenciaba la vasorelajación (MAP: 131 ± 3 mmHg @ + 6hr) (ver Figuras 14B y 13C). No se observaron efectos clínicos adversos.

45

- Estos datos sugieren que Vasomera™ puede proporcionar control de la presión arterial de acción prolongada sinérgicamente con terapias concomitantes (como el bloqueo de los receptores β -adrenérgicos) y puede representar un nuevo agente terapéutico complementario para pacientes hipertensos resistentes/no controlados.

50

Ejemplo 8:

- 55 Control de la presión arterial con VPAC2-VIP selectivo junto con antihipertensivo

Se analizaron los efectos hemodinámicos de Vasomera™ cuando se administró como un bolo SQ de dosis única a ratas conscientes espontáneamente hipertensas (SHR) pretratadas con tres antihipertensivos comunes.

- 60 Se usaron ratas SHR (351 ± 4 g, $n = 8$) para el seguimiento telemétrico de la BP y ECG. Primero, se analizaron tanto Vasomera™ (9 mg [177 nmol]/kg, SQ) como el placebo (VEH) en animales no tratados. Luego, se evaluaron los efectos de Vasomera™ durante el bloqueo oral concomitante del receptor β -adrenérgico (+BB, atenolol 20 mg/kg/día), bloqueo de los canales de calcio (+CCB, amlodipino 5 mg/kg/día) e inhibición de la ACE (+ACE, ramipril 1 mg/kg/día). La presión arterial media (MAP) y la frecuencia cardíaca (HR) se midieron/promediaron durante 24 horas tanto antes como después de la dosificación.

65

- Vasomera™ indujo disminuciones potentes en la presión arterial que se mantuvieron durante hasta 12 horas después de la dosificación (ver Figura 15A). En promedio, Vasomera™ redujo la MAP en un $9 \pm 1\%$ (188 ± 6 a 171 ± 5 mmHg, $P < 0.05$). La vasorelajación de Vasomera™ se conservó/mejóro en ratas pretratadas con atenolol ($-14 \pm 1\%$, $P < 0.05$), amlodipino ($-13 \pm 2\%$, $P < 0.05$), y/o ramipril ($-9 \pm 2\%$, $P < 0.05$) (ver Figura 15B). Vasomera™ desencadenó cardioaceleración moderada en ratas no tratadas ($+8 \pm 1\%$, 355 ± 6 a 384 ± 8 lpm, $P < 0.05$); dicha cronotropía se atenuó bajo el bloqueo del receptor β -adrenérgico ($+6 \pm 1\%$, 278 ± 2 a 294 ± 2 bpm), pero no se vio afectada por amlodipino o ramipril (ver Figura 15C). En todos los casos, las frecuencias cardíacas fueron más bajas que en los controles, y no se observaron efectos clínicos adversos.
- 5
- 10 Estos resultados demuestran que la administración concomitante de Vasomera™ con terapias antihipertensivas concomitantes (*por ejemplo*, bloqueo de receptores β -adrenérgicos) puede proporcionar un mejor control de la presión arterial de acción prolongada y efectos secundarios reducidos.
- 15 A menos que se especifique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos en la presente descripción tienen el mismo significado que el conocido comúnmente por aquellos con experiencia en la técnica a la que pertenece esta invención.

Lista de Secuencias

<110>PhaseBioPharmaceuticals,Inc.
 Georgopoulos,LynneM.
 5 Arnold,Susan

<120>USODE PÉPTIDOS INTESTINALES VASOACTIVOS MODIFICADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA
 HIPERTENSIÓN

10 <130> PHAS-022/01WO

<140> PCT/US2012/041092
 <141> 2012-06-06

15 <150> US61/493,845
 <151> 2011-06-06

<160> 27

20 <170> Versión PatentIn 3.5

<210> 1
 <211> 4
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> tetrapéptido ELP

30 <400>1

Val Pro Gly Gly
 1

35 <210> 2
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 40 <223>tetrapéptido ELP

<400> 2

Ile Pro Gly Gly
 1

45 <210> 3
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

50 <220>
 <223>pentapéptido ELP

<220>
 55 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier residuo aminoacídico natural o no natural

<400> 3

60 <210> 4

Val Pro Gly Xaa Gly
 1 5

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> pentapéptido ELP

<400> 4
 Ala Val Gly Val Pro
 1 5

10

<210> 5
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15

<220>
 <223> pentapéptido ELP

20

<220>
 <221> característica_misc

<222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier residuo aminoacídico natural o no natural

25

<400>5
 Ile Pro Gly Xaa Gly
 1 5

30

<210> 6
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

35

<220>
 <223> pentapéptido ELP

<400> 6
 Ile Pro Gly Val Gly
 1 5

40

<210> 7
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

45

<220>
 <223> pentapéptido ELP

50

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier residuo aminoacídico natural o no natural

55

<400> 7
 Leu Pro Gly Xaa Gly
 1 5

60

<210>8
 <211>5
 <212>PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> pentapéptido ELP
 <400> 8

 Leu Pro Gly Val Gly
 5 1 5

 <210> 9
 <211> 6
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> hexapéptido ELP

 15 <400>9

 Val Ala Pro Gly Val Gly
 1 5

 <210> 10
 20 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 25 <223> octapéptido ELP

 <400> 10

 Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly
 1 5

 30 <210> 11
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 35 <220>
 <223> nonapéptido ELP

 <400> 11

 40 <210> 12
 Val Pro Gly Phe Gly Val Gly Ala Gly
 1 5

 <211> 9
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> nonapéptido ELP

 50 <400> 12

 Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly
 1 5

 55 <210> 13
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 60

ES 2 669 190 T3

<220>

<223> M-VIP

<400> 13

5 Met His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys
1 5 10 15
Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

10 <210> 14

<211> 634

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> M-VIP ELP-120

<400> 14

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

40

45

50

55

60

ES 2 669 190 T3

5 65 70 75 80
 Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro
 85 90 95
 10 Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly
 100 105 110
 15 Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly
 115 120 125
 20 Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly
 130 135 140
 25 Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val
 145 150 155 160
 30 Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro
 165 170 175
 35 Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly
 180 185 190
 40 Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val
 195 200 205
 45 Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly
 210 215 220
 50 Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val
 225 230 235 240
 55 Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro
 245 250 255
 60 Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly
 260 265 270
 65 Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val
 275 280 285
 70 Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly
 290 295 300
 75 Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val
 305 310 315 320

ES 2 669 190 T3

Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro
 325 330 335
 5
 Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly
 340 345 350
 10
 Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly
 355 360 365
 15
 Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly
 370 375 380
 20
 Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val
 385 390 395 400
 25
 Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro
 405 410 415
 30
 Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly
 420 425 430
 35
 Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala
 435 440 445
 40
 Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly
 450 455 460
 45
 Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val
 465 470 475 480
 50
 Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro
 485 490 495
 55
 Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly
 500 505 510
 60
 Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly
 515 520 525
 Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly
 530 535 540
 Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val
 545 550 555 560
 Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro
 565 570 575

ES 2 669 190 T3

Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly
 580 585 590
 5
 Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val
 595 600 605
 10
 Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly
 610 615 620
 15
 Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Trp Pro
 625 630
 <210> 15
 <211> 636
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> MAA-VIP ELP-120
 <400> 15
 30 Met Ala Ala His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu
 1 5 10 15
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn Val
 20 25 30
 35 Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro
 35 40 45
 40 Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly
 50 55 60
 45 Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly
 65 70 75 80
 50 Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly
 85 90 95
 Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val
 100 105 110
 55 Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro
 115 120 125
 60 Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly
 130 135 140
 65

ES 2 669 190 T3

Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val
 145 150 155 160

5 Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly
 165 170 175

10 Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val
 180 185 190

15 Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro
 195 200 205

20 Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly
 210 215 220

25 Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val
 225 230 235 240

30 Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly
 245 250 255

35 Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Pro Gly Gly Val
 260 265 270

40 Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro
 275 280 285

45 Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly
 290 295 300

50 Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly
 305 310 315 320

55 Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly
 325 330 335

60 Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val
 340 345 350

65 Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro
 355 360 365

Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly
 370 375 380

Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala
 385 390 395 400

ES 2 669 190 T3

Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly
 405 410 415
 5
 Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val
 420 425 430
 10
 Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro
 435 440 445
 15
 Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly
 450 455 460
 20
 Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly
 465 470 475 480
 25
 Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly
 485 490 495
 30
 Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val
 500 505 510
 35
 Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro
 515 520 525
 40
 Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val
 530 535 540 545 550 555 560
 45
 Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly
 565 570 575
 50
 Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val
 580 585 590
 55
 Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro
 595 600 605
 60
 Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly
 610 615 620
 65
 Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Trp Pro
 625 630 635

ES 2 669 190 T3

<210> 16
 <211> 60
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Cebador P0045
 <400> 16
 10 aattctctagaaataattttgtttaactttaagaaggagatatacatatgcactctgacg 60
 <210> 17
 <211> 76
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 15
 <220>
 <223>Cebador P0048
 20
 <400> 17
 gtagttgtca gtgaaaacag cgtcagagtg catatgtata tctccttctt aaagttaaac 60
 aaaattatatt ctagag 76
 <210> 18
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 25
 <220>
 <223> Cebador P0065
 30
 <400> 18
 gtcaggatagagttcaggtacttttaacagccatctgtttacgcagacgagt 54
 35
 <210> 19
 <211> 60
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 40
 <220>
 <223>Cebador P0066
 <400> 19
 45 ctgaaataattttgtttaactttaagaaggagatatacatatggcgcccactctgacg 60
 <210> 20
 <211> 78
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 50
 <220>
 <223>Cebador P0064
 <400> 20
 ctgttttcac tgacaactac actcgtctgc gtaaacagat ggctgttaaa aagtacctga 60
 55 actctatcct gaacgtac 78
 <210> 21
 <211> 76
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 60
 <220>

ES 2 669 190 T3

<223>Cebador P0067

<400> 21

gtagttgtca gtgaaaacag cgtcagagtg ggccgccata tgtatatctc cttcttaaag 60

ttaaacaaaa ttattt 76

5

<210>22

<211>28

<212>PRT

<213>Homosapiens

10

<400>22

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

20

<210> 23

<211> 50

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25

<220>

<223> M-VIP-ELP1-120

<400> 23

30

Met His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys
1 5 10 15

35

Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn Val Pro Gly
20 25 30

40

Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala
35 40 45

45

Gly Val
50

<210> 24

<211> 50

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

50

<220>

<223> MAA-VIP-ELP1-120

55

<400> 24

60

ES 2 669 190 T3

5 Met Ala Ala His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu
 1 5 10 15
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn Val
 20 25 30
 10 Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro
 35 40 45
 15 Gly Ala
 50

<210> 25
 <211> 240
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> pPB1046-mVIP-ELP 1-120 secuencia fusión
 25 <400> 25

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataattt 60
 30 tgtttaactt taagaaggag atatacatat gcactctgac gctgttttca ctgacaacta 120
 cactcgtctg cgtaaacaga tggctgttaa aaagtacctg aactctatcc tgaacgtacc 180
 35 gggcgtgggt gttccgggcg tgggtgttcc ggggtggcgggt gtgccgggcg caggtgttcc 240

<210> 26
 <211> 240
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> pPB1047 mVIP-ELP 1-120 secuencia fusión
 45 <400> 26

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataattt 60
 50 tgtttaactt taagaaggag atatacatat ggcggccac tctgacgctg ttttactga 120
 caactacact cgtctgcgta aacagatggc tgttaaaaag tacctgaact ctatcctgaa 180
 55 cgtaccgggc gtgggtgttc cgggcgtggg tgttccgggt ggcgggtgtgc cgggcgcagg 240

<210> 27
 <211>10000
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Polímero bioelástico
 65 <220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (1)..(10000)

<223> Xaa puede ser cualquier residuo aminoacídico natural o no natural

5

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (1)..(10000)

<223> la secuencia Val Pro Gly Xaa Gly puede repetirse de 20 a 2000 veces

10

<400>27

15

Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val
1 5 10 15

20

Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro
20 25 30

25

Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
35 40 45

30

Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa
50 55 60

35

Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly
65 70 75 80

40

Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val
85 90 95

45

Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro
100 105 110

50

Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
115 120 125

55

Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa
130 135 140

60

Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly
145 150 155 160

65

Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val
165 170 175

70

Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro
180 185 190

75

Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
195 200 205

80

ES 2 669 190 T3

Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa
 210 215 220
 5
 Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly
 225 230 235 240
 10
 Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val
 245 250 255
 15
 Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro
 260 265 270
 20
 Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 275 280 285
 25
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa
 290 295 300
 30
 Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly
 305 310 315 320
 35
 Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val
 325 330 335
 40
 Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro
 340 345 350
 45
 Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 355 360 365
 50
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa
 370 375 380
 55
 Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly
 385 390 395 400
 60
 Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val
 405 410 415
 65
 Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro
 420 425 430
 Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 435 440 445
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa
 450 455 460

ES 2 669 190 T3

Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly
 465 470 475 480
 5
 Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val
 485 490 495
 10
 Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro
 500 505 510
 15
 Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 515 520 525
 20
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa
 530 535 540
 25
 Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly
 545 550 555 560
 30
 Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val
 565 570 575
 35
 Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro
 580 585 590
 40
 Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 595 600 605
 45
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa
 610 615 620
 50
 Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly
 625 630 635 640
 55
 Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val
 645 650 655
 60
 Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro
 660 665 670
 65
 Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 675 680 685
 70
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa
 690 695 700
 75
 Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly

ES 2 669 190 T3

	705				710					715					720	
5	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val
					725					730					735	
10	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro
				740					745					750		
15	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly
			755					760					765			
20	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa
	770					775						780				
25	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly
	785				790					795						800
30	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val
				805						810					815	
35	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro
				820					825					830		
40	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly
			835					840					845			
45	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa
	850					855						860				
50	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly
	865				870						875					880
55	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val
				885						890					895	
60	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro
				900					905					910		
65	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly
			915					920					925			
70	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa
	930					935						940				
75	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly	Val	Pro	Gly	Xaa	Gly
	945				950						955					960

ES 2 669 190 T3

5 Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val
965 970 975

10 Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro
980 985 990

15 Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
995 1000 1005

20 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
1010 1015 1020

25 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
1025 1030 1035

30 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
1040 1045 1050

35 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
1055 1060 1065

40 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
1070 1075 1080

45 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
1085 1090 1095

50 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
1100 1105 1110

55 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
1115 1120 1125

60 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
1130 1135 1140

65 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
1145 1150 1155

Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
1160 1165 1170

Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
1175 1180 1185

Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
1190 1195 1200

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly 1205	Val Pro Gly	Xaa Gly 1210	Val Pro Gly	Xaa Gly 1215	Val Pro Gly
5	Xaa Gly 1220	Val Pro Gly	Xaa Gly 1225	Val Pro Gly	Xaa Gly 1230	Val Pro Gly
10	Xaa Gly 1235	Val Pro Gly	Xaa Gly 1240	Val Pro Gly	Xaa Gly 1245	Val Pro Gly
15	Xaa Gly 1250	Val Pro Gly	Xaa Gly 1255	Val Pro Gly	Xaa Gly 1260	Val Pro Gly
20	Xaa Gly 1265	Val Pro Gly	Xaa Gly 1270	Val Pro Gly	Xaa Gly 1275	Val Pro Gly
25	Xaa Gly 1280	Val Pro Gly	Xaa Gly 1285	Val Pro Gly	Xaa Gly 1290	Val Pro Gly
30	Xaa Gly 1295	Val Pro Gly	Xaa Gly 1300	Val Pro Gly	Xaa Gly 1305	Val Pro Gly
35	Xaa Gly 1310	Val Pro Gly	Xaa Gly 1315	Val Pro Gly	Xaa Gly 1320	Val Pro Gly
40	Xaa Gly 1325	Val Pro Gly	Xaa Gly 1330	Val Pro Gly	Xaa Gly 1335	Val Pro Gly
45	Xaa Gly 1340	Val Pro Gly	Xaa Gly 1345	Val Pro Gly	Xaa Gly 1350	Val Pro Gly
50	Xaa Gly 1355	Val Pro Gly	Xaa Gly 1360	Val Pro Gly	Xaa Gly 1365	Val Pro Gly
55	Xaa Gly 1370	Val Pro Gly	Xaa Gly 1375	Val Pro Gly	Xaa Gly 1380	Val Pro Gly
60	Xaa Gly 1385	Val Pro Gly	Xaa Gly 1390	Val Pro Gly	Xaa Gly 1395	Val Pro Gly
65	Xaa Gly 1400	Val Pro Gly	Xaa Gly 1405	Val Pro Gly	Xaa Gly 1410	Val Pro Gly
	Xaa Gly 1415	Val Pro Gly	Xaa Gly 1420	Val Pro Gly	Xaa Gly 1425	Val Pro Gly
	Xaa Gly 1430	Val Pro Gly	Xaa Gly 1435	Val Pro Gly	Xaa Gly 1440	Val Pro Gly

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1445		1450		1455			
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1460		1465		1470			
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1475		1480		1485			
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1490		1495		1500			
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1505		1510		1515			
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1520		1525		1530			
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1535		1540		1545			
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1550		1555		1560			
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1565		1570		1575			
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1580		1585		1590			
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1595		1600		1605			
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1610		1615		1620			
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1625		1630		1635			
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1640		1645		1650			
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1655		1660		1665			
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly

ES 2 669 190 T3

	1670		1675		1680
5	Xaa Gly 1685	Val Pro Gly	Xaa Gly 1690	Val Pro Gly	Xaa Gly 1695
10	Xaa Gly 1700	Val Pro Gly	Xaa Gly 1705	Val Pro Gly	Xaa Gly 1710
15	Xaa Gly 1715	Val Pro Gly	Xaa Gly 1720	Val Pro Gly	Xaa Gly 1725
20	Xaa Gly 1730	Val Pro Gly	Xaa Gly 1735	Val Pro Gly	Xaa Gly 1740
25	Xaa Gly 1745	Val Pro Gly	Xaa Gly 1750	Val Pro Gly	Xaa Gly 1755
30	Xaa Gly 1760	Val Pro Gly	Xaa Gly 1765	Val Pro Gly	Xaa Gly 1770
35	Xaa Gly 1775	Val Pro Gly	Xaa Gly 1780	Val Pro Gly	Xaa Gly 1785
40	Xaa Gly 1790	Val Pro Gly	Xaa Gly 1795	Val Pro Gly	Xaa Gly 1800
45	Xaa Gly 1805	Val Pro Gly	Xaa Gly 1810	Val Pro Gly	Xaa Gly 1815
50	Xaa Gly 1820	Val Pro Gly	Xaa Gly 1825	Val Pro Gly	Xaa Gly 1830
55	Xaa Gly 1835	Val Pro Gly	Xaa Gly 1840	Val Pro Gly	Xaa Gly 1845
60	Xaa Gly 1850	Val Pro Gly	Xaa Gly 1855	Val Pro Gly	Xaa Gly 1860
65	Xaa Gly 1865	Val Pro Gly	Xaa Gly 1870	Val Pro Gly	Xaa Gly 1875
	Xaa Gly 1880	Val Pro Gly	Xaa Gly 1885	Val Pro Gly	Xaa Gly 1890
	Xaa Gly 1895	Val Pro Gly	Xaa Gly 1900	Val Pro Gly	Xaa Gly 1905

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1910		1915		1920	
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1925		1930		1935	
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1940		1945		1950	
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1955		1960		1965	
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1970		1975		1980	
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	1985		1990		1995	
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2000		2005		2010	
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2015		2020		2025	
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2030		2035		2040	
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2045		2050		2055	
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2060		2065		2070	
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2075		2080		2085	
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2090		2095		2100	
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2105		2110		2115	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2120		2125		2130	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2135		2140		2145	

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2150		2155		2160	
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2165		2170		2175	
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2180		2185		2190	
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2195		2200		2205	
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2210		2215		2220	
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2225		2230		2235	
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2240		2245		2250	
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2255		2260		2265	
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2270		2275		2280	
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2285		2290		2295	
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2300		2305		2310	
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2315		2320		2325	
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2330		2335		2340	
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2345		2350		2355	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2360		2365		2370	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2375		2380		2385	

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2390		2395		2400			
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2405		2410		2415			
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2420		2425		2430			
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2435		2440		2445			
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2450		2455		2460			
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2465		2470		2475			
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2480		2485		2490			
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2495		2500		2505			
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2510		2515		2520			
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2525		2530		2535			
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2540		2545		2550			
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2555		2560		2565			
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2570		2575		2580			
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2585		2590		2595			
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2600		2605		2610			

ES 2 669 190 T3

	2615				2620					2625			
5	Xaa Gly 2630	Val Pro Gly	Xaa Gly 2635	Val Pro Gly	Xaa Gly 2640	Val Pro Gly	Xaa Gly 2645	Val Pro Gly	Xaa Gly 2650	Val Pro Gly	Xaa Gly 2655	Val Pro Gly	Xaa Gly 2660
10	Xaa Gly 2645	Val Pro Gly	Xaa Gly 2650	Val Pro Gly	Xaa Gly 2655	Val Pro Gly	Xaa Gly 2660	Val Pro Gly	Xaa Gly 2665	Val Pro Gly	Xaa Gly 2670	Val Pro Gly	Xaa Gly 2675
15	Xaa Gly 2660	Val Pro Gly	Xaa Gly 2665	Val Pro Gly	Xaa Gly 2670	Val Pro Gly	Xaa Gly 2675	Val Pro Gly	Xaa Gly 2680	Val Pro Gly	Xaa Gly 2685	Val Pro Gly	Xaa Gly 2690
20	Xaa Gly 2675	Val Pro Gly	Xaa Gly 2680	Val Pro Gly	Xaa Gly 2685	Val Pro Gly	Xaa Gly 2690	Val Pro Gly	Xaa Gly 2695	Val Pro Gly	Xaa Gly 2700	Val Pro Gly	Xaa Gly 2705
25	Xaa Gly 2690	Val Pro Gly	Xaa Gly 2695	Val Pro Gly	Xaa Gly 2700	Val Pro Gly	Xaa Gly 2705	Val Pro Gly	Xaa Gly 2710	Val Pro Gly	Xaa Gly 2715	Val Pro Gly	Xaa Gly 2720
30	Xaa Gly 2705	Val Pro Gly	Xaa Gly 2710	Val Pro Gly	Xaa Gly 2715	Val Pro Gly	Xaa Gly 2720	Val Pro Gly	Xaa Gly 2725	Val Pro Gly	Xaa Gly 2730	Val Pro Gly	Xaa Gly 2735
35	Xaa Gly 2720	Val Pro Gly	Xaa Gly 2725	Val Pro Gly	Xaa Gly 2730	Val Pro Gly	Xaa Gly 2735	Val Pro Gly	Xaa Gly 2740	Val Pro Gly	Xaa Gly 2745	Val Pro Gly	Xaa Gly 2750
40	Xaa Gly 2735	Val Pro Gly	Xaa Gly 2740	Val Pro Gly	Xaa Gly 2745	Val Pro Gly	Xaa Gly 2750	Val Pro Gly	Xaa Gly 2755	Val Pro Gly	Xaa Gly 2760	Val Pro Gly	Xaa Gly 2765
45	Xaa Gly 2750	Val Pro Gly	Xaa Gly 2755	Val Pro Gly	Xaa Gly 2760	Val Pro Gly	Xaa Gly 2765	Val Pro Gly	Xaa Gly 2770	Val Pro Gly	Xaa Gly 2775	Val Pro Gly	Xaa Gly 2780
50	Xaa Gly 2765	Val Pro Gly	Xaa Gly 2770	Val Pro Gly	Xaa Gly 2775	Val Pro Gly	Xaa Gly 2780	Val Pro Gly	Xaa Gly 2785	Val Pro Gly	Xaa Gly 2790	Val Pro Gly	Xaa Gly 2795
55	Xaa Gly 2780	Val Pro Gly	Xaa Gly 2785	Val Pro Gly	Xaa Gly 2790	Val Pro Gly	Xaa Gly 2795	Val Pro Gly	Xaa Gly 2800	Val Pro Gly	Xaa Gly 2805	Val Pro Gly	Xaa Gly 2810
60	Xaa Gly 2795	Val Pro Gly	Xaa Gly 2800	Val Pro Gly	Xaa Gly 2805	Val Pro Gly	Xaa Gly 2810	Val Pro Gly	Xaa Gly 2815	Val Pro Gly	Xaa Gly 2820	Val Pro Gly	Xaa Gly 2825
65	Xaa Gly 2810	Val Pro Gly	Xaa Gly 2815	Val Pro Gly	Xaa Gly 2820	Val Pro Gly	Xaa Gly 2825	Val Pro Gly	Xaa Gly 2830	Val Pro Gly	Xaa Gly 2835	Val Pro Gly	Xaa Gly 2840
	Xaa Gly 2825	Val Pro Gly	Xaa Gly 2830	Val Pro Gly	Xaa Gly 2835	Val Pro Gly	Xaa Gly 2840	Val Pro Gly	Xaa Gly 2845	Val Pro Gly	Xaa Gly 2850	Val Pro Gly	Xaa Gly 2855

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2855		2860		2865	
5						
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2870		2875		2880	
10						
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2885		2890		2895	
15						
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2900		2905		2910	
20						
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2915		2920		2925	
25						
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2930		2935		2940	
30						
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2960		2965		2970	
35						
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2975		2980		2985	
40						
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	2990		2995		3000	
45						
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3005		3010		3015	
50						
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3020		3025		3030	
55						
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3050		3055		3060	
60						
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3065		3070		3075	
65						
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3080		3085		3090	

ES 2 669 190 T3

5 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
3095 3100 3105

10 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
3110 3115 3120

15 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
3125 3130 3135

20 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
3140 3145 3150

25 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
3155 3160 3165

30 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
3170 3175 3180

35 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
3185 3190 3195

40 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
3200 3205 3210

45 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
3215 3220 3225

50 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
3230 3235 3240

55 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
3245 3250 3255

60 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
3260 3265 3270

65 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
3275 3280 3285

Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
3290 3295 3300

Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
3305 3310 3315

Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
3320 3325 3330

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3335		3340		3345			
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3350		3355		3360			
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3365		3370		3375			
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3380		3385		3390			
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3395		3400		3405			
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3410		3415		3420			
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3425		3430		3435			
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3440		3445		3450			
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3455		3460		3465			
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3470		3475		3480			
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3485		3490		3495			
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3500		3505		3510			
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3515		3520		3525			
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3530		3535		3540			
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	3545		3550		3555			
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly

ES 2 669 190 T3

	3560				3565					3570			
5	Xaa Gly 3575	Val Pro Gly	Xaa Gly 3580	Val Pro Gly	Xaa Gly 3585	Val Pro Gly	Xaa Gly 3590	Val Pro Gly	Xaa Gly 3600	Val Pro Gly	Xaa Gly 3605	Val Pro Gly	Xaa Gly 3610
10	Xaa Gly 3590	Val Pro Gly	Xaa Gly 3595	Val Pro Gly	Xaa Gly 3600	Val Pro Gly	Xaa Gly 3605	Val Pro Gly	Xaa Gly 3610	Val Pro Gly	Xaa Gly 3615	Val Pro Gly	Xaa Gly 3620
15	Xaa Gly 3605	Val Pro Gly	Xaa Gly 3610	Val Pro Gly	Xaa Gly 3615	Val Pro Gly	Xaa Gly 3620	Val Pro Gly	Xaa Gly 3625	Val Pro Gly	Xaa Gly 3630	Val Pro Gly	Xaa Gly 3635
20	Xaa Gly 3620	Val Pro Gly	Xaa Gly 3625	Val Pro Gly	Xaa Gly 3630	Val Pro Gly	Xaa Gly 3635	Val Pro Gly	Xaa Gly 3640	Val Pro Gly	Xaa Gly 3645	Val Pro Gly	Xaa Gly 3650
25	Xaa Gly 3635	Val Pro Gly	Xaa Gly 3640	Val Pro Gly	Xaa Gly 3645	Val Pro Gly	Xaa Gly 3650	Val Pro Gly	Xaa Gly 3655	Val Pro Gly	Xaa Gly 3660	Val Pro Gly	Xaa Gly 3665
30	Xaa Gly 3650	Val Pro Gly	Xaa Gly 3655	Val Pro Gly	Xaa Gly 3660	Val Pro Gly	Xaa Gly 3665	Val Pro Gly	Xaa Gly 3670	Val Pro Gly	Xaa Gly 3675	Val Pro Gly	Xaa Gly 3680
35	Xaa Gly 3665	Val Pro Gly	Xaa Gly 3670	Val Pro Gly	Xaa Gly 3675	Val Pro Gly	Xaa Gly 3680	Val Pro Gly	Xaa Gly 3685	Val Pro Gly	Xaa Gly 3690	Val Pro Gly	Xaa Gly 3695
40	Xaa Gly 3680	Val Pro Gly	Xaa Gly 3685	Val Pro Gly	Xaa Gly 3690	Val Pro Gly	Xaa Gly 3695	Val Pro Gly	Xaa Gly 3700	Val Pro Gly	Xaa Gly 3705	Val Pro Gly	Xaa Gly 3710
45	Xaa Gly 3695	Val Pro Gly	Xaa Gly 3700	Val Pro Gly	Xaa Gly 3705	Val Pro Gly	Xaa Gly 3710	Val Pro Gly	Xaa Gly 3715	Val Pro Gly	Xaa Gly 3720	Val Pro Gly	Xaa Gly 3725
50	Xaa Gly 3710	Val Pro Gly	Xaa Gly 3715	Val Pro Gly	Xaa Gly 3720	Val Pro Gly	Xaa Gly 3725	Val Pro Gly	Xaa Gly 3730	Val Pro Gly	Xaa Gly 3735	Val Pro Gly	Xaa Gly 3740
55	Xaa Gly 3725	Val Pro Gly	Xaa Gly 3730	Val Pro Gly	Xaa Gly 3735	Val Pro Gly	Xaa Gly 3740	Val Pro Gly	Xaa Gly 3745	Val Pro Gly	Xaa Gly 3750	Val Pro Gly	Xaa Gly 3755
60	Xaa Gly 3740	Val Pro Gly	Xaa Gly 3745	Val Pro Gly	Xaa Gly 3750	Val Pro Gly	Xaa Gly 3755	Val Pro Gly	Xaa Gly 3760	Val Pro Gly	Xaa Gly 3765	Val Pro Gly	Xaa Gly 3770
65	Xaa Gly 3755	Val Pro Gly	Xaa Gly 3760	Val Pro Gly	Xaa Gly 3765	Val Pro Gly	Xaa Gly 3770	Val Pro Gly	Xaa Gly 3775	Val Pro Gly	Xaa Gly 3780	Val Pro Gly	Xaa Gly 3785
	Xaa Gly 3770	Val Pro Gly	Xaa Gly 3775	Val Pro Gly	Xaa Gly 3780	Val Pro Gly	Xaa Gly 3785	Val Pro Gly	Xaa Gly 3790	Val Pro Gly	Xaa Gly 3795	Val Pro Gly	Xaa Gly 3800
	Xaa Gly 3785	Val Pro Gly	Xaa Gly 3790	Val Pro Gly	Xaa Gly 3795	Val Pro Gly	Xaa Gly 3800	Val Pro Gly	Xaa Gly 3805	Val Pro Gly	Xaa Gly 3810	Val Pro Gly	Xaa Gly 3815

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly 3800	Val Pro Gly	Xaa Gly 3805	Val Pro Gly	Xaa Gly 3810	Val Pro Gly
5	Xaa Gly 3815	Val Pro Gly	Xaa Gly 3820	Val Pro Gly	Xaa Gly 3825	Val Pro Gly
10	Xaa Gly 3830	Val Pro Gly	Xaa Gly 3835	Val Pro Gly	Xaa Gly 3840	Val Pro Gly
15	Xaa Gly 3845	Val Pro Gly	Xaa Gly 3850	Val Pro Gly	Xaa Gly 3855	Val Pro Gly
20	Xaa Gly 3860	Val Pro Gly	Xaa Gly 3865	Val Pro Gly	Xaa Gly 3870	Val Pro Gly
25	Xaa Gly 3875	Val Pro Gly	Xaa Gly 3880	Val Pro Gly	Xaa Gly 3885	Val Pro Gly
30	Xaa Gly 3890	Val Pro Gly	Xaa Gly 3895	Val Pro Gly	Xaa Gly 3900	Val Pro Gly
35	Xaa Gly 3905	Val Pro Gly	Xaa Gly 3910	Val Pro Gly	Xaa Gly 3915	Val Pro Gly
40	Xaa Gly 3920	Val Pro Gly	Xaa Gly 3925	Val Pro Gly	Xaa Gly 3930	Val Pro Gly
45	Xaa Gly 3935	Val Pro Gly	Xaa Gly 3940	Val Pro Gly	Xaa Gly 3945	Val Pro Gly
50	Xaa Gly 3950	Val Pro Gly	Xaa Gly 3955	Val Pro Gly	Xaa Gly 3960	Val Pro Gly
55	Xaa Gly 3965	Val Pro Gly	Xaa Gly 3970	Val Pro Gly	Xaa Gly 3975	Val Pro Gly
60	Xaa Gly 3980	Val Pro Gly	Xaa Gly 3985	Val Pro Gly	Xaa Gly 3990	Val Pro Gly
65	Xaa Gly 3995	Val Pro Gly	Xaa Gly 4000	Val Pro Gly	Xaa Gly 4005	Val Pro Gly
	Xaa Gly 4010	Val Pro Gly	Xaa Gly 4015	Val Pro Gly	Xaa Gly 4020	Val Pro Gly
	Xaa Gly 4025	Val Pro Gly	Xaa Gly 4030	Val Pro Gly	Xaa Gly 4035	Val Pro Gly

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4040		4045		4050	
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4055		4060		4065	
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4070		4075		4080	
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4085		4090		4095	
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4100		4105		4110	
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4130		4135		4140	
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4145		4150		4155	
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4160		4165		4170	
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4175		4180		4185	
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4190		4195		4200	
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4205		4210		4215	
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4220		4225		4230	
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4235		4240		4245	
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4250		4255		4260	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4265		4270		4275	

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4280		4285		4290	
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4295		4300		4305	
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4310		4315		4320	
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4325		4330		4335	
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4340		4345		4350	
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4355		4360		4365	
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4370		4375		4380	
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4385		4390		4395	
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4400		4405		4410	
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4415		4420		4425	
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4430		4435		4440	
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4445		4450		4455	
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4460		4465		4470	
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4475		4480		4485	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4490		4495		4500	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly

ES 2 669 190 T3

	4505		4510		4515
5	Xaa Gly 4520	Val Pro Gly	Xaa Gly 4525	Val Pro Gly	Xaa Gly 4530
10	Xaa Gly 4535	Val Pro Gly	Xaa Gly 4540	Val Pro Gly	Xaa Gly 4545
15	Xaa Gly 4550	Val Pro Gly	Xaa Gly 4555	Val Pro Gly	Xaa Gly 4560
20	Xaa Gly 4565	Val Pro Gly	Xaa Gly 4570	Val Pro Gly	Xaa Gly 4575
25	Xaa Gly 4580	Val Pro Gly	Xaa Gly 4585	Val Pro Gly	Xaa Gly 4590
30	Xaa Gly 4595	Val Pro Gly	Xaa Gly 4600	Val Pro Gly	Xaa Gly 4605
35	Xaa Gly 4610	Val Pro Gly	Xaa Gly 4615	Val Pro Gly	Xaa Gly 4620
40	Xaa Gly 4625	Val Pro Gly	Xaa Gly 4630	Val Pro Gly	Xaa Gly 4635
45	Xaa Gly 4640	Val Pro Gly	Xaa Gly 4645	Val Pro Gly	Xaa Gly 4650
50	Xaa Gly 4655	Val Pro Gly	Xaa Gly 4660	Val Pro Gly	Xaa Gly 4665
55	Xaa Gly 4670	Val Pro Gly	Xaa Gly 4675	Val Pro Gly	Xaa Gly 4680
60	Xaa Gly 4685	Val Pro Gly	Xaa Gly 4690	Val Pro Gly	Xaa Gly 4695
65	Xaa Gly 4700	Val Pro Gly	Xaa Gly 4705	Val Pro Gly	Xaa Gly 4710
	Xaa Gly 4715	Val Pro Gly	Xaa Gly 4720	Val Pro Gly	Xaa Gly 4725
	Xaa Gly 4730	Val Pro Gly	Xaa Gly 4735	Val Pro Gly	Xaa Gly 4740

ES 2 669 190 T3

5
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 4745 4750 4755

10
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 4760 4765 4770

15
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 4775 4780 4785

20
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 4790 4795 4800

25
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 4805 4810 4815

30
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 4820 4825 4830

35
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 4835 4840 4845

40
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 4850 4855 4860

45
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 4865 4870 4875

50
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 4880 4885 4890

55
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 4895 4900 4905

60
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 4910 4915 4920

65
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 4925 4930 4935

70
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 4940 4945 4950

75
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 4955 4960 4965

80
 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
 4970 4975 4980

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	4985		4990		4995	
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5000		5005		5010	
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5015		5020		5025	
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5030		5035		5040	
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5045		5050		5055	
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5060		5065		5070	
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5075		5080		5085	
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5090		5095		5100	
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5105		5110		5115	
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5120		5125		5130	
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5135		5140		5145	
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5150		5155		5160	
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5165		5170		5175	
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5180		5185		5190	
70	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5195		5200		5205	
75	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5210		5215		5220	

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5225		5230		5235	
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5240		5245		5250	
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5255		5260		5265	
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5270		5275		5280	
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5285		5290		5295	
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5300		5305		5310	
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5315		5320		5325	
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5330		5335		5340	
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5345		5350		5355	
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5360		5365		5370	
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5375		5380		5385	
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5390		5395		5400	
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5405		5410		5415	
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5420		5425		5430	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5435		5440		5445	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly

ES 2 669 190 T3

	5450			5455				5460	
5	Xaa Gly 5465	Val Pro Gly	Xaa Gly 5470	Val Pro Gly	Xaa Gly 5475	Val Pro Gly			
10	Xaa Gly 5480	Val Pro Gly	Xaa Gly 5485	Val Pro Gly	Xaa Gly 5490	Val Pro Gly			
15	Xaa Gly 5495	Val Pro Gly	Xaa Gly 5500	Val Pro Gly	Xaa Gly 5505	Val Pro Gly			
20	Xaa Gly 5510	Val Pro Gly	Xaa Gly 5515	Val Pro Gly	Xaa Gly 5520	Val Pro Gly			
25	Xaa Gly 5525	Val Pro Gly	Xaa Gly 5530	Val Pro Gly	Xaa Gly 5535	Val Pro Gly			
30	Xaa Gly 5540	Val Pro Gly	Xaa Gly 5545	Val Pro Gly	Xaa Gly 5550	Val Pro Gly			
35	Xaa Gly 5555	Val Pro Gly	Xaa Gly 5560	Val Pro Gly	Xaa Gly 5565	Val Pro Gly			
40	Xaa Gly 5570	Val Pro Gly	Xaa Gly 5575	Val Pro Gly	Xaa Gly 5580	Val Pro Gly			
45	Xaa Gly 5585	Val Pro Gly	Xaa Gly 5590	Val Pro Gly	Xaa Gly 5595	Val Pro Gly			
50	Xaa Gly 5600	Val Pro Gly	Xaa Gly 5605	Val Pro Gly	Xaa Gly 5610	Val Pro Gly			
55	Xaa Gly 5615	Val Pro Gly	Xaa Gly 5620	Val Pro Gly	Xaa Gly 5625	Val Pro Gly			
60	Xaa Gly 5630	Val Pro Gly	Xaa Gly 5635	Val Pro Gly	Xaa Gly 5640	Val Pro Gly			
65	Xaa Gly 5645	Val Pro Gly	Xaa Gly 5650	Val Pro Gly	Xaa Gly 5655	Val Pro Gly			
	Xaa Gly 5660	Val Pro Gly	Xaa Gly 5665	Val Pro Gly	Xaa Gly 5670	Val Pro Gly			
	Xaa Gly 5675	Val Pro Gly	Xaa Gly 5680	Val Pro Gly	Xaa Gly 5685	Val Pro Gly			

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5690		5695		5700	
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5705		5710		5715	
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5720		5725		5730	
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5735		5740		5745	
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5750		5755		5760	
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5765		5770		5775	
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5780		5785		5790	
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5795		5800		5805	
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5810		5815		5820	
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5825		5830		5835	
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5840		5845		5850	
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5855		5860		5865	
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5870		5875		5880	
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5885		5890		5895	
70	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5900		5905		5910	
75	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5915		5920		5925	

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5930		5935		5940	
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5945		5950		5955	
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5960		5965		5970	
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5975		5980		5985	
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	5990		5995		6000	
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6005		6010		6015	
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6020		6025		6030	
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6035		6040		6045	
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6050		6055		6060	
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6065		6070		6075	
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6080		6085		6090	
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6095		6100		6105	
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6110		6115		6120	
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6125		6130		6135	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6140		6145		6150	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6155		6160		6165	

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6170		6175		6180	
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6185		6190		6195	
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6200		6205		6210	
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6215		6220		6225	
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6230		6235		6240	
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6245		6250		6255	
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6260		6265		6270	
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6275		6280		6285	
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6290		6295		6300	
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6305		6310		6315	
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6320		6325		6330	
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6335		6340		6345	
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6350		6355		6360	
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6365		6370		6375	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6380		6385		6390	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly

ES 2 669 190 T3

	6395		6400		6405				
5	Xaa Gly 6410	Val Pro Gly	Xaa Gly 6415	Val Pro Gly	Xaa Gly 6420	Val Pro Gly			
10	Xaa Gly 6425	Val Pro Gly	Xaa Gly 6430	Val Pro Gly	Xaa Gly 6435	Val Pro Gly			
15	Xaa Gly 6440	Val Pro Gly	Xaa Gly 6445	Val Pro Gly	Xaa Gly 6450	Val Pro Gly			
20	Xaa Gly 6455	Val Pro Gly	Xaa Gly 6460	Val Pro Gly	Xaa Gly 6465	Val Pro Gly			
25	Xaa Gly 6470	Val Pro Gly	Xaa Gly 6475	Val Pro Gly	Xaa Gly 6480	Val Pro Gly			
30	Xaa Gly 6485	Val Pro Gly	Xaa Gly 6490	Val Pro Gly	Xaa Gly 6495	Val Pro Gly			
35	Xaa Gly 6500	Val Pro Gly	Xaa Gly 6505	Val Pro Gly	Xaa Gly 6510	Val Pro Gly			
40	Xaa Gly 6515	Val Pro Gly	Xaa Gly 6520	Val Pro Gly	Xaa Gly 6525	Val Pro Gly			
45	Xaa Gly 6530	Val Pro Gly	Xaa Gly 6535	Val Pro Gly	Xaa Gly 6540	Val Pro Gly			
50	Xaa Gly 6545	Val Pro Gly	Xaa Gly 6550	Val Pro Gly	Xaa Gly 6555	Val Pro Gly			
55	Xaa Gly 6560	Val Pro Gly	Xaa Gly 6565	Val Pro Gly	Xaa Gly 6570	Val Pro Gly			
60	Xaa Gly 6575	Val Pro Gly	Xaa Gly 6580	Val Pro Gly	Xaa Gly 6585	Val Pro Gly			
65	Xaa Gly 6590	Val Pro Gly	Xaa Gly 6595	Val Pro Gly	Xaa Gly 6600	Val Pro Gly			
	Xaa Gly 6605	Val Pro Gly	Xaa Gly 6610	Val Pro Gly	Xaa Gly 6615	Val Pro Gly			
	Xaa Gly 6620	Val Pro Gly	Xaa Gly 6625	Val Pro Gly	Xaa Gly 6630	Val Pro Gly			

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6635		6640		6645	
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6650		6655		6660	
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6665		6670		6675	
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6680		6685		6690	
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6695		6700		6705	
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6725		6730		6735	
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6740		6745		6750	
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6755		6760		6765	
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6770		6775		6780	
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6785		6790		6795	
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6815		6820		6825	
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6830		6835		6840	
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6845		6850		6855	
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6860		6865		6870	

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6875		6880		6885	
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6890		6895		6900	
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6905		6910		6915	
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6920		6925		6930	
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6935		6940		6945	
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6950		6955		6960	
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6965		6970		6975	
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6980		6985		6990	
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	6995		7000		7005	
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7010		7015		7020	
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7025		7030		7035	
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7040		7045		7050	
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7055		7060		7065	
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7070		7075		7080	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7085		7090		7095	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7100		7105		7110	

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7115		7120		7125	
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7130		7135		7140	
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7145		7150		7155	
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7160		7165		7170	
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7175		7180		7185	
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7190		7195		7200	
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7205		7210		7215	
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7220		7225		7230	
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7235		7240		7245	
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7250		7255		7260	
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7265		7270		7275	
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7280		7285		7290	
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7295		7300		7305	
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7310		7315		7320	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7325		7330		7335	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly

ES 2 669 190 T3

	7340				7345					7350			
5	Xaa Gly 7355	Val Pro Gly	Xaa Gly 7360	Val Pro Gly	Xaa Gly 7365	Val Pro Gly	Xaa Gly 7370	Val Pro Gly	Xaa Gly 7375	Val Pro Gly	Xaa Gly 7380	Val Pro Gly	Xaa Gly 7385
10	Xaa Gly 7370	Val Pro Gly	Xaa Gly 7375	Val Pro Gly	Xaa Gly 7380	Val Pro Gly	Xaa Gly 7385	Val Pro Gly	Xaa Gly 7390	Val Pro Gly	Xaa Gly 7395	Val Pro Gly	Xaa Gly 7400
15	Xaa Gly 7385	Val Pro Gly	Xaa Gly 7390	Val Pro Gly	Xaa Gly 7395	Val Pro Gly	Xaa Gly 7400	Val Pro Gly	Xaa Gly 7405	Val Pro Gly	Xaa Gly 7410	Val Pro Gly	Xaa Gly 7415
20	Xaa Gly 7400	Val Pro Gly	Xaa Gly 7405	Val Pro Gly	Xaa Gly 7410	Val Pro Gly	Xaa Gly 7415	Val Pro Gly	Xaa Gly 7420	Val Pro Gly	Xaa Gly 7425	Val Pro Gly	Xaa Gly 7430
25	Xaa Gly 7415	Val Pro Gly	Xaa Gly 7420	Val Pro Gly	Xaa Gly 7425	Val Pro Gly	Xaa Gly 7430	Val Pro Gly	Xaa Gly 7435	Val Pro Gly	Xaa Gly 7440	Val Pro Gly	Xaa Gly 7445
30	Xaa Gly 7430	Val Pro Gly	Xaa Gly 7435	Val Pro Gly	Xaa Gly 7440	Val Pro Gly	Xaa Gly 7445	Val Pro Gly	Xaa Gly 7450	Val Pro Gly	Xaa Gly 7455	Val Pro Gly	Xaa Gly 7460
35	Xaa Gly 7445	Val Pro Gly	Xaa Gly 7450	Val Pro Gly	Xaa Gly 7455	Val Pro Gly	Xaa Gly 7460	Val Pro Gly	Xaa Gly 7465	Val Pro Gly	Xaa Gly 7470	Val Pro Gly	Xaa Gly 7475
40	Xaa Gly 7460	Val Pro Gly	Xaa Gly 7465	Val Pro Gly	Xaa Gly 7470	Val Pro Gly	Xaa Gly 7475	Val Pro Gly	Xaa Gly 7480	Val Pro Gly	Xaa Gly 7485	Val Pro Gly	Xaa Gly 7490
45	Xaa Gly 7475	Val Pro Gly	Xaa Gly 7480	Val Pro Gly	Xaa Gly 7485	Val Pro Gly	Xaa Gly 7490	Val Pro Gly	Xaa Gly 7495	Val Pro Gly	Xaa Gly 7500	Val Pro Gly	Xaa Gly 7505
50	Xaa Gly 7490	Val Pro Gly	Xaa Gly 7495	Val Pro Gly	Xaa Gly 7500	Val Pro Gly	Xaa Gly 7505	Val Pro Gly	Xaa Gly 7510	Val Pro Gly	Xaa Gly 7515	Val Pro Gly	Xaa Gly 7520
55	Xaa Gly 7505	Val Pro Gly	Xaa Gly 7510	Val Pro Gly	Xaa Gly 7515	Val Pro Gly	Xaa Gly 7520	Val Pro Gly	Xaa Gly 7525	Val Pro Gly	Xaa Gly 7530	Val Pro Gly	Xaa Gly 7535
60	Xaa Gly 7520	Val Pro Gly	Xaa Gly 7525	Val Pro Gly	Xaa Gly 7530	Val Pro Gly	Xaa Gly 7535	Val Pro Gly	Xaa Gly 7540	Val Pro Gly	Xaa Gly 7545	Val Pro Gly	Xaa Gly 7550
65	Xaa Gly 7535	Val Pro Gly	Xaa Gly 7540	Val Pro Gly	Xaa Gly 7545	Val Pro Gly	Xaa Gly 7550	Val Pro Gly	Xaa Gly 7555	Val Pro Gly	Xaa Gly 7560	Val Pro Gly	Xaa Gly 7565
	Xaa Gly 7550	Val Pro Gly	Xaa Gly 7555	Val Pro Gly	Xaa Gly 7560	Val Pro Gly	Xaa Gly 7565	Val Pro Gly	Xaa Gly 7570	Val Pro Gly	Xaa Gly 7575	Val Pro Gly	Xaa Gly 7575
	Xaa Gly 7565	Val Pro Gly	Xaa Gly 7570	Val Pro Gly	Xaa Gly 7575	Val Pro Gly	Xaa Gly 7575	Val Pro Gly	Xaa Gly 7575	Val Pro Gly	Xaa Gly 7575	Val Pro Gly	Xaa Gly 7575

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7580		7585		7590	
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7595		7600		7605	
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7610		7615		7620	
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7625		7630		7635	
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7640		7645		7650	
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7655		7660		7665	
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7670		7675		7680	
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7685		7690		7695	
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7700		7705		7710	
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7715		7720		7725	
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7730		7735		7740	
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7745		7750		7755	
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7760		7765		7770	
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7775		7780		7785	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7790		7795		7800	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7805		7810		7815	

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7820		7825		7830	
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7835		7840		7845	
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7850		7855		7860	
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7865		7870		7875	
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7880		7885		7890	
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7895		7900		7905	
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7910		7915		7920	
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7925		7930		7935	
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7940		7945		7950	
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7955		7960		7965	
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7970		7975		7980	
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	7985		7990		7995	
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	8000		8005		8010	
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	8015		8020		8025	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	8030		8035		8040	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	8045		8050		8055	

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	8060		8065		8070	
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	8075		8080		8085	
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	8090		8095		8100	
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	8105		8110		8115	
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	8120		8125		8130	
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	8135		8140		8145	
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	8150		8155		8160	
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	8165		8170		8175	
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	8180		8185		8190	
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	8195		8200		8205	
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	8210		8215		8220	
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	8225		8230		8235	
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	8240		8245		8250	
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	8255		8260		8265	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	8270		8275		8280	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly

ES 2 669 190 T3

	8285				8290					8295				
5	Xaa Gly 8300	Val Pro Gly	Xaa Gly 8305	Val Pro Gly	Xaa Gly 8310	Val Pro Gly	Xaa Gly 8315	Val Pro Gly	Xaa Gly 8320	Val Pro Gly	Xaa Gly 8325	Val Pro Gly	Xaa Gly 8330	Val Pro Gly
10	Xaa Gly 8315	Val Pro Gly	Xaa Gly 8320	Val Pro Gly	Xaa Gly 8325	Val Pro Gly	Xaa Gly 8330	Val Pro Gly	Xaa Gly 8335	Val Pro Gly	Xaa Gly 8340	Val Pro Gly	Xaa Gly 8345	Val Pro Gly
15	Xaa Gly 8330	Val Pro Gly	Xaa Gly 8335	Val Pro Gly	Xaa Gly 8340	Val Pro Gly	Xaa Gly 8345	Val Pro Gly	Xaa Gly 8350	Val Pro Gly	Xaa Gly 8355	Val Pro Gly	Xaa Gly 8360	Val Pro Gly
20	Xaa Gly 8345	Val Pro Gly	Xaa Gly 8350	Val Pro Gly	Xaa Gly 8355	Val Pro Gly	Xaa Gly 8360	Val Pro Gly	Xaa Gly 8365	Val Pro Gly	Xaa Gly 8370	Val Pro Gly	Xaa Gly 8375	Val Pro Gly
25	Xaa Gly 8360	Val Pro Gly	Xaa Gly 8365	Val Pro Gly	Xaa Gly 8370	Val Pro Gly	Xaa Gly 8375	Val Pro Gly	Xaa Gly 8380	Val Pro Gly	Xaa Gly 8385	Val Pro Gly	Xaa Gly 8390	Val Pro Gly
30	Xaa Gly 8375	Val Pro Gly	Xaa Gly 8380	Val Pro Gly	Xaa Gly 8385	Val Pro Gly	Xaa Gly 8390	Val Pro Gly	Xaa Gly 8395	Val Pro Gly	Xaa Gly 8400	Val Pro Gly	Xaa Gly 8405	Val Pro Gly
35	Xaa Gly 8390	Val Pro Gly	Xaa Gly 8395	Val Pro Gly	Xaa Gly 8400	Val Pro Gly	Xaa Gly 8405	Val Pro Gly	Xaa Gly 8410	Val Pro Gly	Xaa Gly 8415	Val Pro Gly	Xaa Gly 8420	Val Pro Gly
40	Xaa Gly 8405	Val Pro Gly	Xaa Gly 8410	Val Pro Gly	Xaa Gly 8415	Val Pro Gly	Xaa Gly 8420	Val Pro Gly	Xaa Gly 8425	Val Pro Gly	Xaa Gly 8430	Val Pro Gly	Xaa Gly 8435	Val Pro Gly
45	Xaa Gly 8420	Val Pro Gly	Xaa Gly 8425	Val Pro Gly	Xaa Gly 8430	Val Pro Gly	Xaa Gly 8435	Val Pro Gly	Xaa Gly 8440	Val Pro Gly	Xaa Gly 8445	Val Pro Gly	Xaa Gly 8450	Val Pro Gly
50	Xaa Gly 8435	Val Pro Gly	Xaa Gly 8440	Val Pro Gly	Xaa Gly 8445	Val Pro Gly	Xaa Gly 8450	Val Pro Gly	Xaa Gly 8455	Val Pro Gly	Xaa Gly 8460	Val Pro Gly	Xaa Gly 8465	Val Pro Gly
55	Xaa Gly 8450	Val Pro Gly	Xaa Gly 8455	Val Pro Gly	Xaa Gly 8460	Val Pro Gly	Xaa Gly 8465	Val Pro Gly	Xaa Gly 8470	Val Pro Gly	Xaa Gly 8475	Val Pro Gly	Xaa Gly 8480	Val Pro Gly
60	Xaa Gly 8465	Val Pro Gly	Xaa Gly 8470	Val Pro Gly	Xaa Gly 8475	Val Pro Gly	Xaa Gly 8480	Val Pro Gly	Xaa Gly 8485	Val Pro Gly	Xaa Gly 8490	Val Pro Gly	Xaa Gly 8495	Val Pro Gly
65	Xaa Gly 8480	Val Pro Gly	Xaa Gly 8485	Val Pro Gly	Xaa Gly 8490	Val Pro Gly	Xaa Gly 8495	Val Pro Gly	Xaa Gly 8500	Val Pro Gly	Xaa Gly 8505	Val Pro Gly	Xaa Gly 8510	Val Pro Gly
	Xaa Gly 8495	Val Pro Gly	Xaa Gly 8500	Val Pro Gly	Xaa Gly 8505	Val Pro Gly	Xaa Gly 8510	Val Pro Gly	Xaa Gly 8515	Val Pro Gly	Xaa Gly 8520	Val Pro Gly	Xaa Gly 8525	Val Pro Gly
	Xaa Gly 8510	Val Pro Gly	Xaa Gly 8515	Val Pro Gly	Xaa Gly 8520	Val Pro Gly	Xaa Gly 8525	Val Pro Gly	Xaa Gly 8530	Val Pro Gly	Xaa Gly 8535	Val Pro Gly	Xaa Gly 8540	Val Pro Gly

ES 2 669 190 T3

5 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8525 8530 8535

10 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8540 8545 8550

15 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8555 8560 8565

20 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8570 8575 8580

25 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8585 8590 8595

30 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8600 8605 8610

35 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8615 8620 8625

40 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8630 8635 8640

45 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8645 8650 8655

50 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8660 8665 8670

55 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8675 8680 8685

60 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8690 8695 8700

65 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8705 8710 8715

70 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8720 8725 8730

75 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8735 8740 8745

80 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8750 8755 8760

ES 2 669 190 T3

5 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8765 8770 8775

10 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8780 8785 8790

15 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8795 8800 8805

20 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8810 8815 8820

25 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8825 8830 8835

30 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8840 8845 8850

35 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8855 8860 8865

40 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8870 8875 8880

45 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8885 8890 8895

50 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8900 8905 8910

55 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8915 8920 8925

60 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8930 8935 8940

65 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8945 8950 8955

70 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8960 8965 8970

75 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8975 8980 8985

80 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
8990 8995 9000

ES 2 669 190 T3

5 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
9005 9010 9015

10 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
9020 9025 9030

15 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
9035 9040 9045

20 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
9050 9055 9060

25 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
9065 9070 9075

30 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
9080 9085 9090

35 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
9095 9100 9105

40 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
9110 9115 9120

45 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
9125 9130 9135

50 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
9140 9145 9150

55 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
9155 9160 9165

60 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
9170 9175 9180

65 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
9185 9190 9195

70 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
9200 9205 9210

75 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
9215 9220 9225

80 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly

ES 2 669 190 T3

	9230		9235		9240
5	Xaa Gly 9245	Val Pro Gly	Xaa Gly 9250	Val Pro Gly	Xaa Gly 9255
10	Xaa Gly 9260	Val Pro Gly	Xaa Gly 9265	Val Pro Gly	Xaa Gly 9270
15	Xaa Gly 9275	Val Pro Gly	Xaa Gly 9280	Val Pro Gly	Xaa Gly 9285
20	Xaa Gly 9290	Val Pro Gly	Xaa Gly 9295	Val Pro Gly	Xaa Gly 9300
25	Xaa Gly 9305	Val Pro Gly	Xaa Gly 9310	Val Pro Gly	Xaa Gly 9315
30	Xaa Gly 9320	Val Pro Gly	Xaa Gly 9325	Val Pro Gly	Xaa Gly 9330
35	Xaa Gly 9335	Val Pro Gly	Xaa Gly 9340	Val Pro Gly	Xaa Gly 9345
40	Xaa Gly 9350	Val Pro Gly	Xaa Gly 9355	Val Pro Gly	Xaa Gly 9360
45	Xaa Gly 9365	Val Pro Gly	Xaa Gly 9370	Val Pro Gly	Xaa Gly 9375
50	Xaa Gly 9380	Val Pro Gly	Xaa Gly 9385	Val Pro Gly	Xaa Gly 9390
55	Xaa Gly 9395	Val Pro Gly	Xaa Gly 9400	Val Pro Gly	Xaa Gly 9405
60	Xaa Gly 9410	Val Pro Gly	Xaa Gly 9415	Val Pro Gly	Xaa Gly 9420
65	Xaa Gly 9425	Val Pro Gly	Xaa Gly 9430	Val Pro Gly	Xaa Gly 9435
	Xaa Gly 9440	Val Pro Gly	Xaa Gly 9445	Val Pro Gly	Xaa Gly 9450
	Xaa Gly 9455	Val Pro Gly	Xaa Gly 9460	Val Pro Gly	Xaa Gly 9465

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9470		9475		9480	
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9485		9490		9495	
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9500		9505		9510	
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9515		9520		9525	
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9530		9535		9540	
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9545		9550		9555	
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9560		9565		9570	
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9575		9580		9585	
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9590		9595		9600	
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9605		9610		9615	
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9620		9625		9630	
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9635		9640		9645	
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9650		9655		9660	
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9665		9670		9675	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9680		9685		9690	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9695		9700		9705	

ES 2 669 190 T3

	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9710		9715		9720	
5	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9725		9730		9735	
10	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9740		9745		9750	
15	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9755		9760		9765	
20	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9770		9775		9780	
25	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9785		9790		9795	
30	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9800		9805		9810	
35	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9815		9820		9825	
40	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9830		9835		9840	
45	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9845		9850		9855	
50	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9860		9865		9870	
55	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9875		9880		9885	
60	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9890		9895		9900	
65	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9905		9910		9915	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9920		9925		9930	
	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly	Xaa Gly	Val Pro Gly
	9935		9940		9945	

ES 2 669 190 T3

5 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
9950 9955 9960

10 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
9965 9970 9975

15 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly Val Pro Gly
9980 9985 9990

20 Xaa Gly Val Pro Gly Xaa Gly
9995 10000

25

30

35

40

45

50

55

Reivindicaciones

- 5 1. Un péptido intestinal vasoactivo (VIP) que tiene preferencia de unión por el Receptor de Péptido Intestinal Vasoactivo 2 (VPAC2), para usar en terapia combinada con al menos un fármaco antihipertensivo seleccionado de un antagonista del receptor β_1 , un inhibidor de la ACE y un bloqueador de canales de calcio para usar en el tratamiento de la hipertensión en un paciente, en donde el VIP comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 13 con la His N-terminal en la posición 2, una metionina N-terminal y un péptido de tipo elastina (ELP) en el C-terminal, en donde el ELP comprende al menos 90 repeticiones de la sec. con núm. de ident.: 3, y en donde el VIP demuestra una vida media prolongada en la circulación.
- 10 2. El péptido para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha hipertensión se selecciona de hipertensión pulmonar, hipertensión esencial no controlada e hipertensión resistente.
- 15 3. El péptido para usar de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde dicho péptido intestinal vasoactivo induce vasorelajación.
- 20 4. El péptido para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho péptido intestinal vasoactivo induce la disminución de al menos una de presión sistólica, presión diastólica y presión arterial media.
- 25 5. El péptido para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho componente peptídico de tipo elastina comprende repeticiones de VPGXG (sec. con núm. de ident.: 3), en donde X se selecciona independientemente de V, A y G.
6. El péptido para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es V, A y G en una relación de aproximadamente V5, A2, y G3, opcionalmente en donde dicho componente peptídico de tipo elastina comprende 120 unidades repetidas de VPGXG (sec. con núm. de ident.: 3)
- 30 7. El péptido para usar de acuerdo con 1-6, en donde dicho péptido intestinal vasoactivo tiene la secuencia de aminoácidos de sec. con núm. de ident.: 14.
8. El péptido para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde dicho antagonista del receptor β_1 es Atenolol, o en donde dicho inhibidor de ACE es Ramipril; o en donde dicho bloqueador de los canales de calcio es Amlodipino.
- 35 9. El péptido para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicho péptido intestinal vasoactivo y dicho fármaco antihipertensivo se administran por separado.
- 40 10. El péptido para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde dicho péptido intestinal vasoactivo se administra por vía parenteral, opcionalmente en donde dicho péptido intestinal vasoactivo se administra por vía subcutánea.
- 45 11. El péptido para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde dicho péptido intestinal vasoactivo se administra aproximadamente una vez al día, o en donde dicho péptido intestinal vasoactivo se administra aproximadamente una vez por semana.
- 50 12. El péptido para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde dicho péptido intestinal vasoactivo tiene la secuencia de aminoácidos de sec. con núm. de ident.: 14 y se administra a una dosis de aproximadamente 1 microgramo a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, opcionalmente, en donde dicho péptido intestinal vasoactivo se administra a una dosis de aproximadamente 10 microgramos a aproximadamente 10 miligramos por kilogramo de peso corporal.
- 55 13. El péptido para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la administración conjunta de dicho péptido intestinal vasoactivo y dicho fármaco antihipertensivo produce efectos sinérgicos.
- 60 14. El péptido para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde dicho paciente es un paciente humano.
- 65 15. Una composición farmacéutica que comprende un péptido intestinal vasoactivo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 10-12, en donde la composición se formula para una dosificación de una vez al día, o en donde la composición se formula para una dosificación de una vez por semana.
16. Una composición farmacéutica que comprende el VIP para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 10-12 y 15, en donde el VIP se administra a un paciente que está siendo tratado con uno o más de los fármacos antihipertensivos, y en donde se logra una disminución sinérgica en la presión arterial.

FIGURA 1

Sec. con núm. de ident.: 14

M-VIP ELP1-120 (M añadida al N-terminal del VIP)

MHSDAVFTDNYTRLRKOMAVKKYLNSILN

VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGWP (Sec. con núm. de ident.: 14)

ELP1-120 = (VPGXG)₁₂₀ Donde X = V₂G₂A₂

FIGURA 2

Sec. con núm. de ident.: 15

MAA-VIP ELP1-120 (antes del procesamiento, MAA añadida al N-terminal del VIP)

MAAHSDAVFTDNYTRLRKOMAVKKYLNSILN

VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGVG VPGVG VPGVG VPGGG VPGAG VPGGG
 VPGWP (Sec. con núm. de ident.: 15)

ELP1-120 = (VPGXG)₁₂₀ Donde X = V₅G₃A₂

FIGURA 3

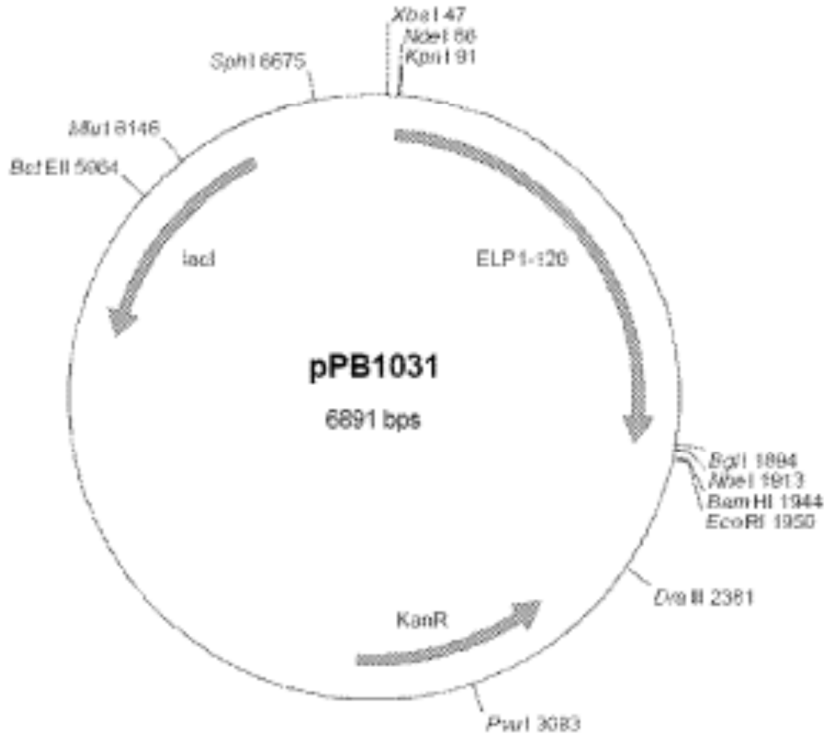
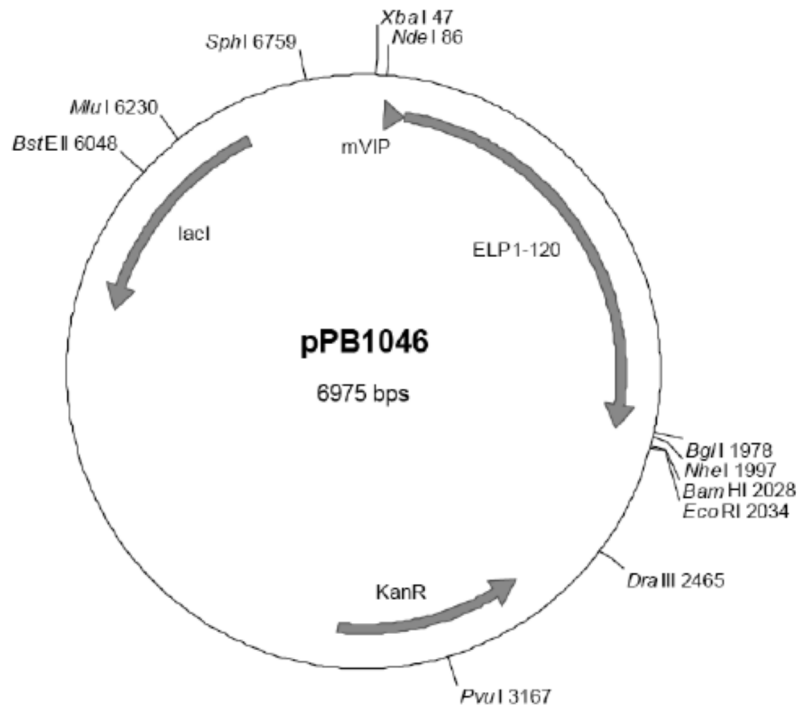


FIGURA 4



```

                                XbaI
                                +-----
                                P0045
                                aattCTCTA GAAATAATT
1  taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttccctcta gaaataattt
   attatgctga gtgatatecc cttaacactc gcctattgtt aaggggagat ctttattaaa
                                GAGAT CTTTATTTAAA
                                < P0048

                                NdeI
                                --+-----

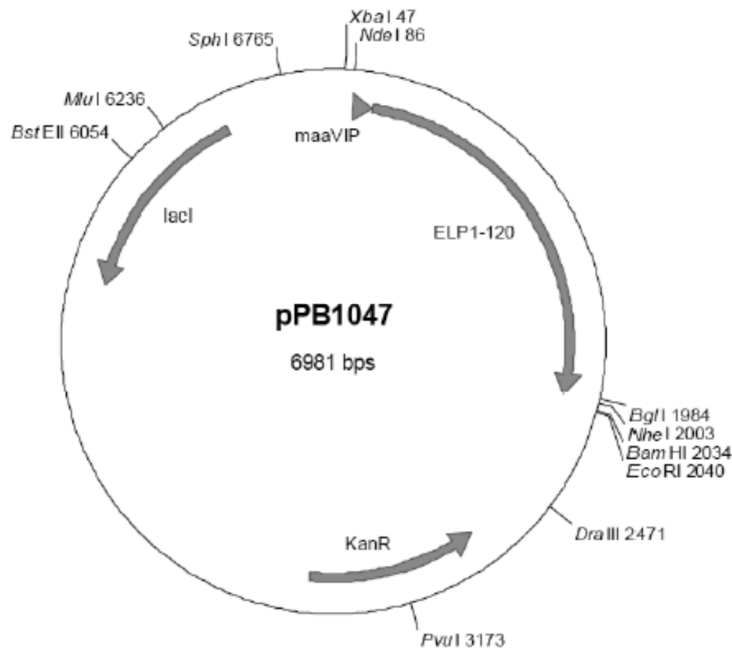
                                P0064
                                CTGTTTTCA CTGACAACTA

                                P0045 >
01  TGTTTAACTT TAAGAAGGAG ATATACATAT GCACTCTGAC G
   tgtttaactt taagaaggag atatacatat gcactctgac gctgttttca ctgacaacta
   acaaattgaa attcttctct tatatgtata cgtgagactg cgacaaaagt gactgttgat
   ACAAATTGAA ATTCTTCCTC TATATGTATA CGTGAGACTG CGACAAAAGT GACTGTTGAT
                                P0048
   >>.....mVIP.....>>
   m h s d a v f t d n

                                P0064 >
121  CACTCGTCTG CGTAAACAGA TGGCTGTAA AAAGTACCTG AACTCTATCC TGAACGTAC
   cactcgtctg cgtaaacaga tggctgttaa aaagtacctg aactctatcc tgaacgtacc
   gtgagcagac gcatttgtct accgacaatt tttcatggac ttgagatagg acttgcattg
   G
   P0048
   TGAGCAGAC GCATTTGTCT ACCGACRATT TTTCATGGAC TTGAGATAGG ACTTG
                                < P0065
   >.....mVIP.....>>>>..
   y t r l r k q m a v k k y l n s i l n v

181  gggcgtgggt gttccgggag tgggtgttcc ggggtggcgg gtgcccggcg caggtgttcc
   cccgcaccca caaggcccgc acccacaagg cccaccgcca caccggcccgc gtcacaagg
   >>.....ELP1-120.....>>
   p g v g v p g v g v p g g g v p g a g v
    
```

FIGURA 5



```

--+-----
                                P0066
                                CTA GAAATAATTT
1  taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa tccccctcta gaaataattt
   attatgctga gtgatatccc cttaacactc gcctattggt aaggggagat ctttattaaa
                                           TTTATTAAA
                                           < P0067

                                NdeI
                                --+-----

                                P0064
                                CTG TTTCACTGA

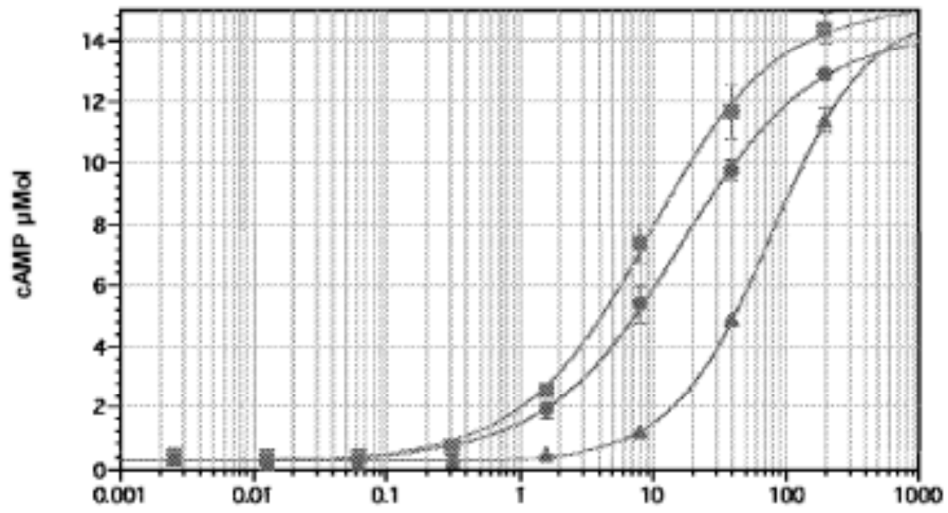
                                P0066 >
061 TGTTTAACTT TAAGAAGGAG ATATACATAT GGCGGCCAC TCTGACG
    tgtttaactt taagaaggag atatacatat ggcggccac tctgacgctg ttttcaactga
    acaaatgaa attcttccctc tatatgtata ccgcccgggtg agactgcgac aaaagtgact
    ACAAATGAA ATCTTCCTC TATATGTATA CCGCCGGGTG AGACTGCCAC AAAAGTGACT
                                           P0067
                                           >>.....mVIP.....>
                                           m a a h s d a v f t

                                P0064
121 CAACTACACT CGTCTGCGTA AACAGATGGC TGTAAAAAG TACCTGAACT CTATCCTGAA
    caactacact cgtctgcgta aacagatggc tgttaaaaag tacctgaact ctatcctgaa
    gttgatgtga gcagacgcat ttgtctaccg acaatttttc atggacttga gataggactt
    GTTGATG
    P0067
    TGA GCAGACGCAT TTGTCTACCG ACAATTTTTC ATGGACTTGA GATAGGACTT
                                           < P0065
>.....mVIP.....>
d n y t r l r k q m a v k k y l n s i l

P0065
G
P0064 >
CGTAC
181 cgtaccgggc gtgggtgttc cggcggtggg tgttccgggt ggcggtgtgc cggcgccagg
    gcatggcccg caccacaag gcccgccacc acaaggccca ccgccacacg gcccgcgctc
    > mVIP
n
>>.....ELP1-120.....>
v p g v g v p g v g v p g g g v p g a

```

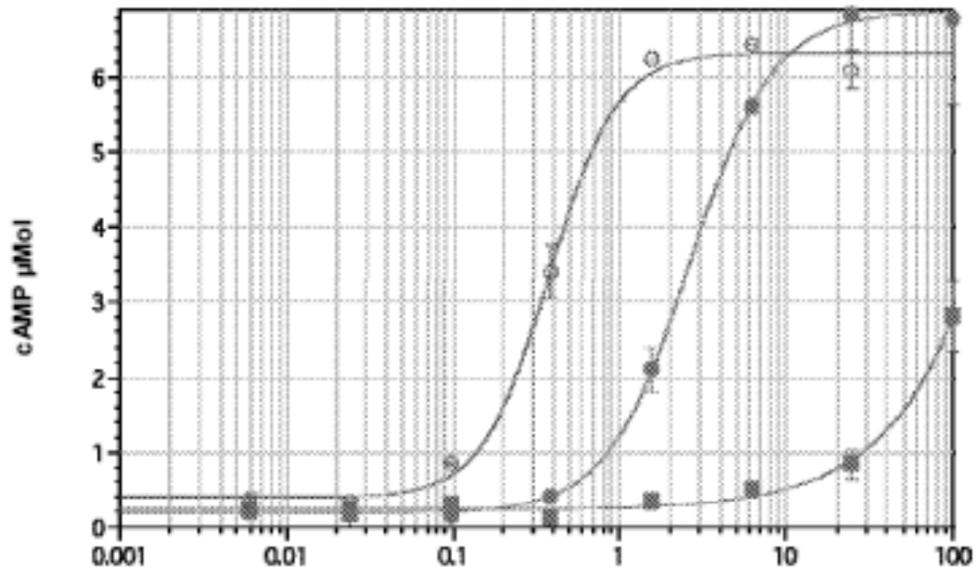
FIGURA 6



4-P Fit: $y = (A - D) / (1 + (x/C)^B) + D$:

	A	B	C	D	R ²
● Peptido-VIP (VIP2: concentración vs. Resultado medio)	269	0.859	16.2	14.3	0.999
■ PB1046 (A2: concentración vs. Resultado medio)	248	0.909	9.53	15.1	0.999
▲ PB1047 (C2: concentración vs. Resultado medio)	0.237	1.19	77.3	15	1

FIGURA 7



4-P Fit: $v = (A - D) / (1 + (x/C)^B) + D$

	A	B	C	D	R ²
● PB1047 (B: concentración vs. Resultado medio)	0.182	1.73	2.66	6.87	1
■ PB1046 (C: concentración vs. Resultado medio)	0.224	0.96	1.88e+08	2.72e+06	0.993
○ Péptido VIP (VIP: concentración vs. Resultado medio)	0.386	2.15	0.379	6.32	0.997

FIGURA 8

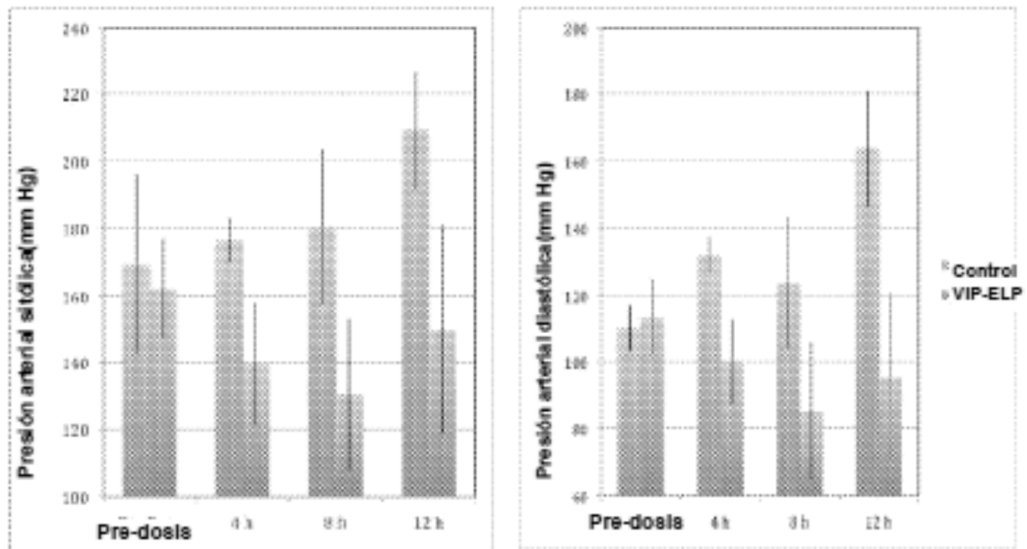


FIGURA 9

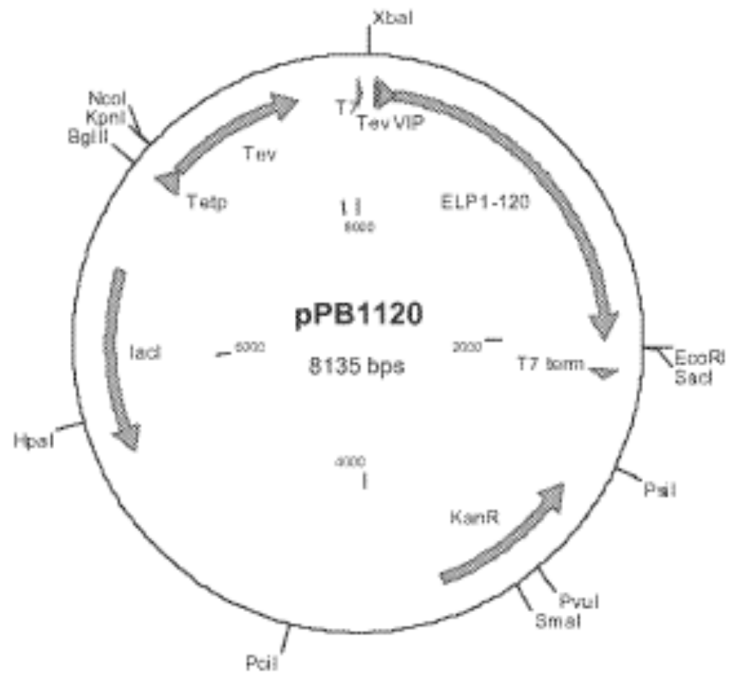


FIGURA 10

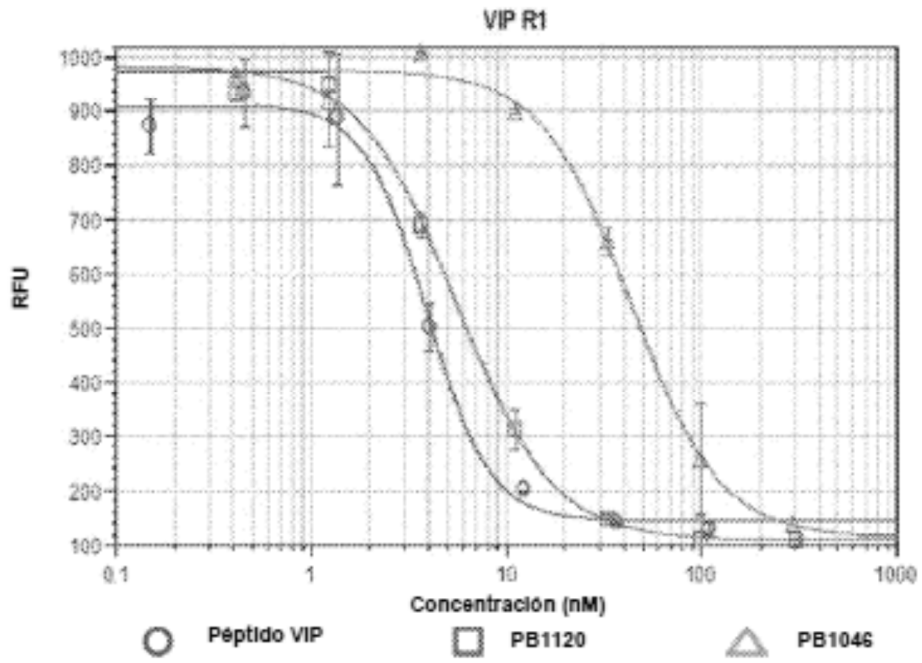


FIGURA 11

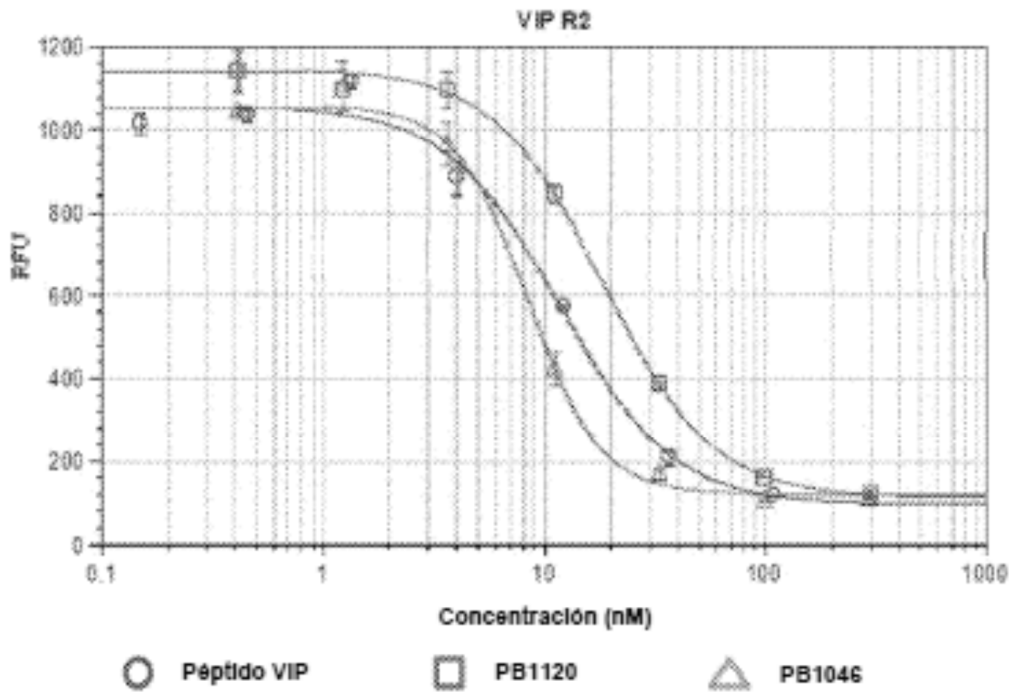


FIGURA 12

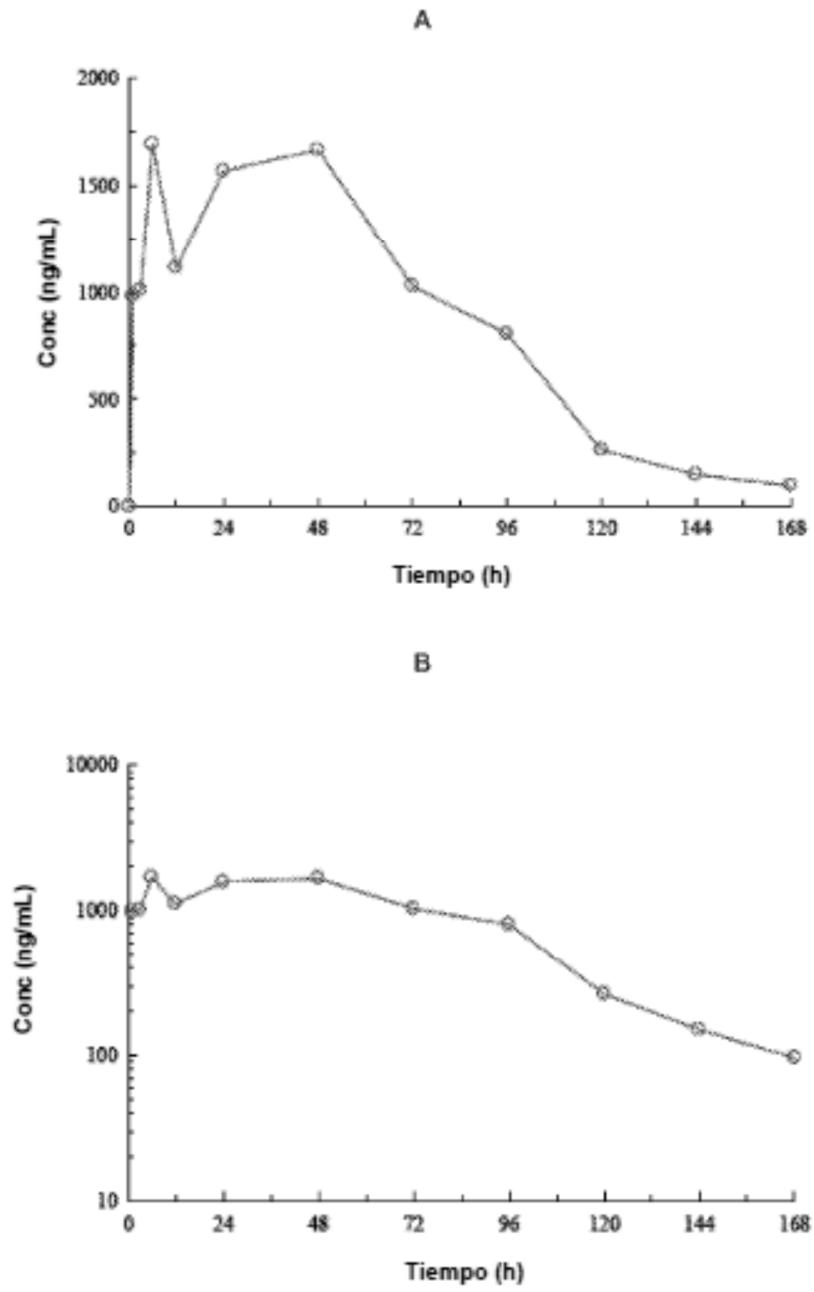


FIGURA 13A

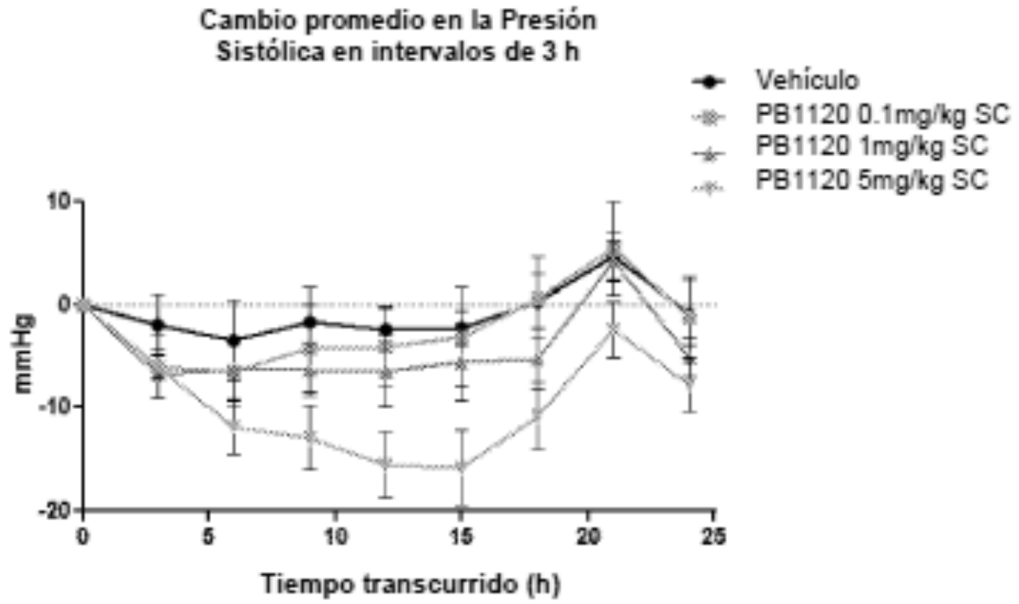


FIGURA 13B

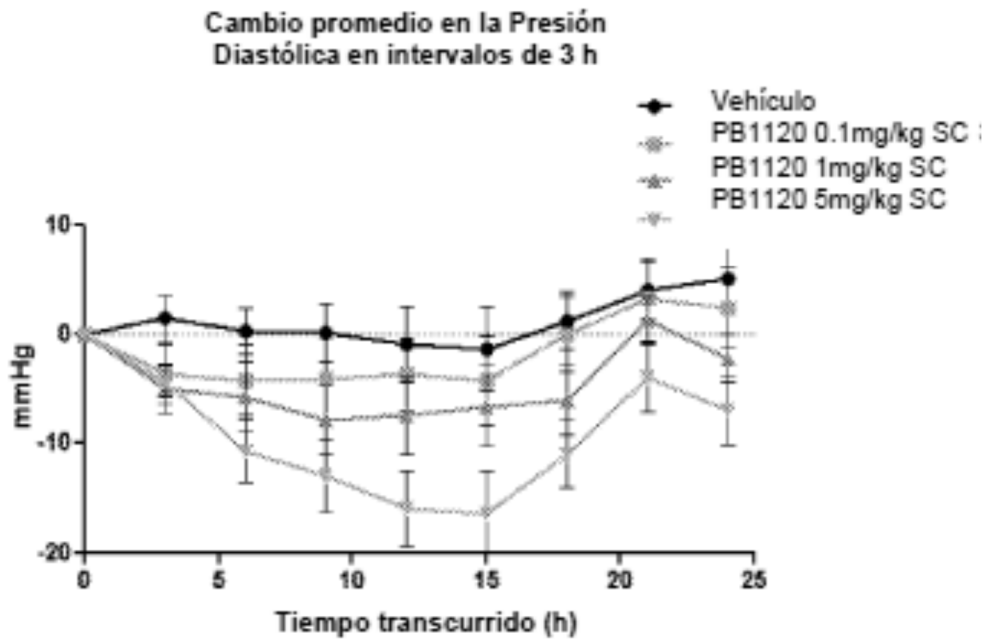


FIGURA 13C

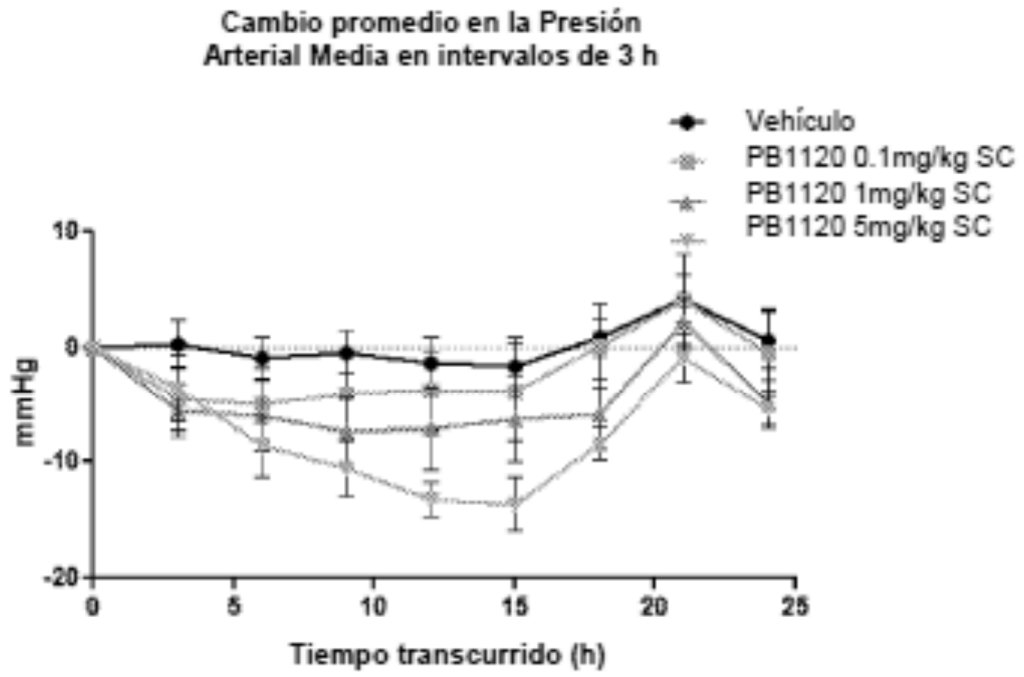


FIGURA 13D

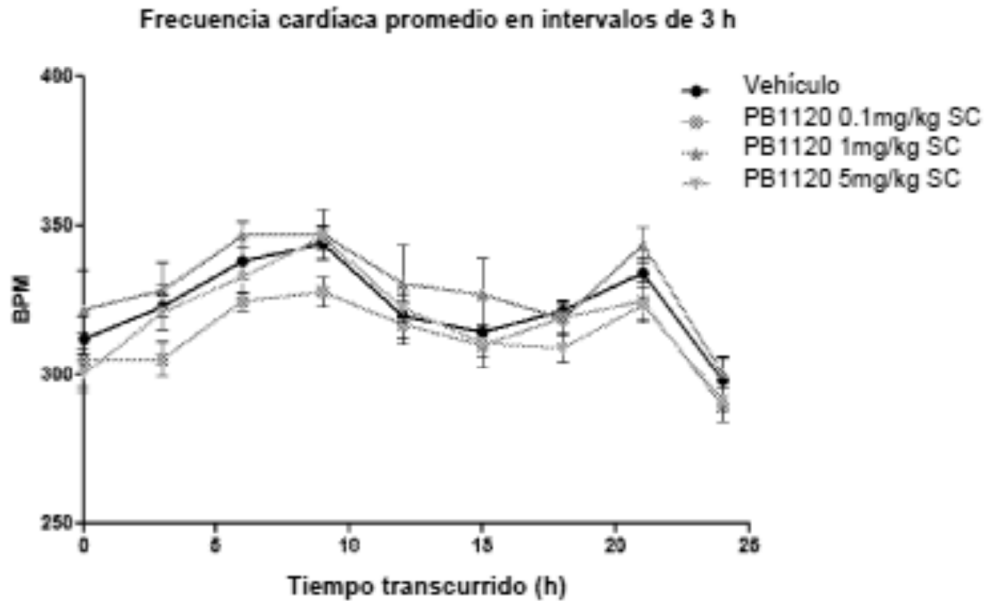


FIGURA 14

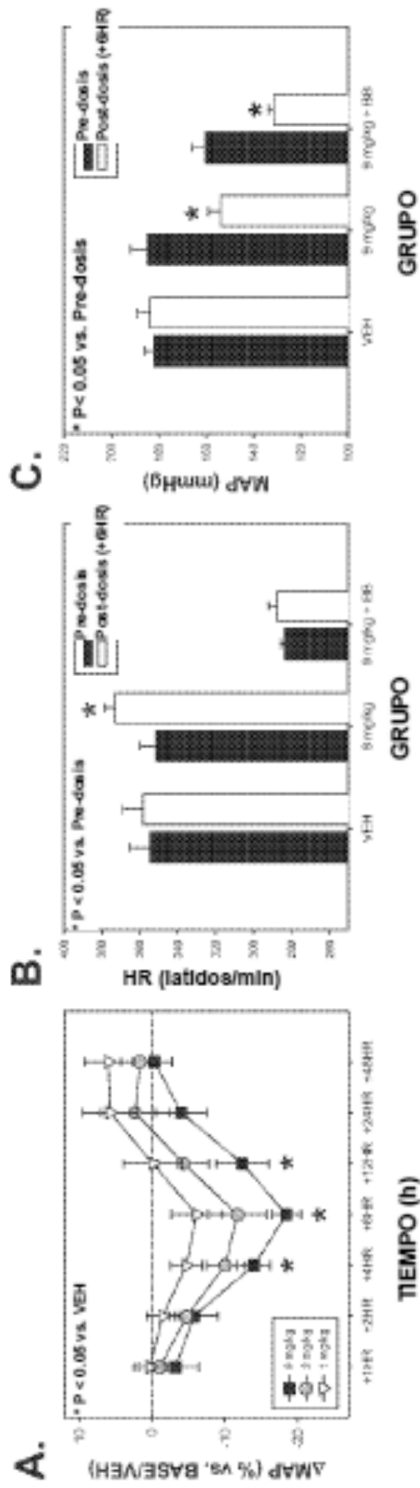


FIGURA 15

