

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 722 924**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/64** (2007.01)

**A61K 51/08** (2006.01)

**A61K 51/10** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2013 PCT/EP2013/075494**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14086835**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2013 E 13802328 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019 EP 2928502**

54 Título: **Conjugados de proteínas y péptidos multivalentes de penetración celular y sus usos**

30 Prioridad:

**05.12.2012 US 201261733619 P**

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

**20.08.2019**

73 Titular/es:

**RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG  
(100.0%)**

**Grabengasse 1  
69117 Heidelberg, DE**

72 Inventor/es:

**STRIEKER, MATTHIAS;  
MIER, WALTER y  
HABERKORN, UWE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 722 924 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

Conjugados de proteínas y péptidos multivalentes de penetración celular y sus usos

La presente invención se refiere a conjugados que comprenden una proteína y uno o más péptidos multivalentes de penetración celular; comprendiendo cada péptido multivalente de penetración celular al menos dos péptidos de penetración celular, en el que uno o más péptidos multivalentes de penetración celular están unidos de forma covalente a la proteína. La presente invención se refiere además a un procedimiento de generación de los conjugados y a sus usos médicos, en particular su uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de enfermedades.

### Antecedentes de la invención

La aplicación de nuevas terapias biológicas basadas en el conocimiento de la medicina molecular a menudo se complica por el gran tamaño de estos compuestos. La mayoría de las terapias biológicas con una especificidad pronunciada, tal como los anticuerpos, poseen un alto peso molecular, pero se traducen en cualidades farmacocinéticas desfavorables que establecen obstáculos para sus aplicaciones clínicas. La aplicación clínica exitosa de muchos medicamentos de alto peso molecular se ve obstaculizada por su incapacidad para unirse eficientemente a las superficies de sus células objetivo y/o atravesar la membrana celular (Sarko et al., 2010).

Por ejemplo, los anticuerpos y los agentes basados en inmunoglobulina se usan ampliamente en terapias para un número creciente de tumores malignos humanos (Waldmann 2003), especialmente el cáncer (Oldham y Dillman, 2008). Además de los regímenes inmunoterapéuticos basados en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y/o la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), se han desarrollado inmunconjugados cargados con toxinas o radionúclidos para mejorar la potencia antitumoral (Carter 2001). Este último modo de tratamiento se conoce como radioinmunoterapia (RAIT), un concepto que se propuso a principios de los años cincuenta. Ahora, casi 60 años después, solo hay dos anticuerpos radiomarcados, 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®, Spectrum Pharmaceuticals) y 131I-tositumab (Bexxar®, GlaxoSmithKline), aprobados para uso clínico (Witzig et al., 2002; Kaminski et al., 2001). La aplicación de estos dos está indicada para pacientes con linfoma no Hodgkin (NHL) recidivante o refractario, de bajo grado, folicular o transformado. Los NHL son buenos objetivos para RAIT, porque a menudo son muy sensibles a la radiación. Los tumores sólidos suelen tener un crecimiento lento y, por lo tanto, un tratamiento exitoso sigue siendo un desafío. Especialmente, dado que los anticuerpos de tamaño completo tienen propiedades farmacocinéticas deficientes, es decir, cinéticas de unión lenta y eliminación deficiente, lo que resulta en un daño colateral basado en la radiación (Song & Sgouros, 2011; Pouget et al., 2011), su uso en radioinmunodetección (RAID) y RAIT de cáncer es limitada. Se han desarrollado una gran cantidad de fragmentos basados en anticuerpos y enfoques de direccionamiento previo.

Los péptidos que penetran las células son una clase relativamente nueva de secuencias peptídicas cortas que cruzan la membrana citoplásmica de manera eficiente. En particular, cuando se acoplan a una carga útil, facilitan la captación celular de la carga. Tienen una amplia gama de posibles aplicaciones en la administración de fármacos y biología molecular (Fonseca et al., 2009; Howl et al., 2007; Kersemans et al., 2008). Se han reportado modificaciones de anticuerpos con CPP individuales en la literatura, pero principalmente para imágenes moleculares (Hu et al., 2007; Cornelissen et al., 2007; Hu et al., 2006) y no para terapia o detección de tumores. El único ejemplo de una aplicación exitosa de CPP en la radioinmunoscintigrafía es la modificación de un fragmento de cadena sencilla divalente del anticuerpo monoclonal CC49 de la glicoproteína 72 asociado a antitumorales. Cuando se coadministraron con un CPP, la captación tumoral y la proporción de tejido tumoral con respecto a normal del fragmento aumentaron significativamente en los xenoinjertos tumorales a las 24 h (Jain et al., 2005). A diferencia de los fragmentos de cadena sencilla, los anticuerpos monoclonales de tamaño completo, dirigidos a tumores, están fácilmente disponibles y clínicamente probados. Por lo tanto, se desean medios y procedimientos para mejorar sus propiedades farmacocinéticas y de retención en los tumores.

Se desarrollaron pequeños conjugados peptídicos sintéticos ramificados como vehículos para el suministro de sondas de diagnóstico y agentes citotóxicos en el citoplasma y el núcleo (Sheldon et al., 1995; WO 95/33766 A1), que son particularmente adecuados como agentes de transfección (Singh et al., 1999).

El documento WO 03/103718 A2 describe transportadores de péptidos multiméricos con un núcleo de poli-lisina y péptidos de penetración celular (CPP) como "unidades transportadoras", que además contienen efectores, tales como los anticuerpos.

Además, se desean medios y procedimientos para mejorar otras proteínas clínicamente relevantes, tales como factores de coagulación, que mejoran sus propiedades farmacocinéticas.

Existe la necesidad en la técnica de proporcionar medios y procedimientos para mejorar la farmacocinética y/o la internalización de proteínas biológicas o clínicamente relevantes y/o terapéuticas, en particular para mejorar su uso para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

### Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, el objeto se resuelve como se reivindica en las reivindicaciones.

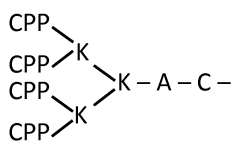
De acuerdo con la presente invención, este objeto se resuelve proporcionando un conjugado que comprende una proteína, y

5 uno o varios péptidos multivalentes de penetración celular (CPP multivalentes) comprendiendo cada CPP multivalente al menos dos péptidos de penetración celular (CPP),

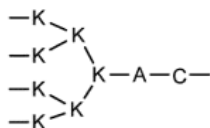
en donde el o los CPP multivalentes están unidos covalentemente a la proteína,

donde cada uno de el o los CPP multivalentes es un dendrímero de péptidos de penetración celular (dendrímero peptídico de penetración celular, dCPP) que comprende un núcleo del dendrímero y al menos dos péptidos de penetración celular (CPP), que están acoplados al núcleo del dendrímero,

10 dicho núcleo del dendrímero es un núcleo del dendrímero peptídico que comprende lisinas como puntos de ramificación y una o más cisteínas tal como uno o más grupos de anclaje, y comprende o consiste en



o



15 en las que K es Lys, A es Ala y C es Cys,

en las que uno o más péptidos de penetración celular comprenden la secuencia de aminoácidos de penetratina (SEQ ID NO. 1),

TAT (47-60) (transactivador de la transcripción derivado del virus de la inmunodeficiencia humana, SEQ ID NO. 2),

20 PreS2-TLM (motivo de translocación derivado del dominio preS2 del virus de la hepatitis B, SEQ ID NO. 3),

R9 (SEQ ID NO. 4),

MTS (señal de translocación de membrana, SEQ ID NO. 5),

SynB1 (CPP derivado de protegrina 1 porcina sintética, SEQ ID NO. 6),

pVEC (CPP derivado de cadherina endotelial vascular, SEQ ID NO. 7),

25 NLS (señal de localización nuclear, SEQ ID NO. 8),

o combinaciones de los mismos.

De acuerdo con la presente invención, este objeto se resuelve mediante un procedimiento de generación de un conjugado de acuerdo con la invención, que comprende las etapas de

30 (a) proporcionar uno o más péptidos multivalentes de penetración celular que comprende uno o más grupos de anclaje,

donde cada uno de los CPP multivalentes es un dendrímero de péptidos de penetración celular (dendrímero peptídico de penetración celular, dCPP) que comprende un núcleo del dendrímero y al menos dos péptidos de penetración celular (CPP), que están acoplados al núcleo del dendrímero como se define en la presente invención,

35 (b) generar una proteína activada químicamente, tal como un anticuerpo activado químicamente, mediante el uso de un enlazador, o proporcionar una proteína que comprenda uno o más sitios de acoplamiento,

(c) acoplar el o los CPP multivalentes de la etapa (a) a la proteína de la etapa (b),

(d) obtener el conjugado,

(e) purificar el conjugado,

en donde en la etapa (a) se proporcionan uno más dendrímeros peptídicos de penetración celular (dCPP) que comprenden uno o varios grupos de anclaje,

5 y/o en el que uno o más sitios de acoplamiento de la proteína son las cadenas laterales de una o más cisteínas, glutamina o glutaminas y/o una o más lisinas y/o aminoácidos no naturales,

en donde el enlazador es un reticulante bifuncional, tal como succinimidil-4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato (SMCC),

y/o que comprende usar en la etapa (b) el exceso del enlazador, preferiblemente para generar una proteína activada químicamente, tal como un anticuerpo, que tiene una o varias moléculas de maleimida en la superficie,

10 y/o que comprende el uso en la etapa (c) del exceso de dendrímero o dendrímeros peptídicos de penetración celular. De acuerdo con la presente invención, este objeto se resuelve proporcionando el conjugado de acuerdo con la invención para uso en medicina.

De acuerdo con la presente invención, este objeto se resuelve proporcionando el conjugado de acuerdo con la invención para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de enfermedades.

15 De acuerdo con la presente invención, este objeto se resuelve utilizando el conjugado de acuerdo con la invención como un agente de diagnóstico in vitro.

#### Descripción de las realizaciones preferentes de la invención

20 Las concentraciones, cantidades y otros datos numéricos pueden expresarse o presentarse en este documento en un formato de intervalo. Debe entenderse que dicho formato de intervalo se usa simplemente por conveniencia y brevedad y, por lo tanto, debe interpretarse con flexibilidad para incluir no solo los valores numéricos explícitamente citados como los límites del intervalo, sino también para incluir todos los valores numéricos individuales o subintervalos abarcados dentro de ese intervalo como si cada valor numérico y subintervalo se mencionaran explícitamente. Como ilustración, debe interpretarse que un intervalo numérico de "5 a 40 aminoácidos" incluye no solo los valores explícitamente mencionados de 5 a 40, sino que también incluye valores individuales y subintervalos dentro del intervalo indicado. Así, en este intervalo numérico se incluyen valores individuales como 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, ... 38, 39, 40 y subintervalos tales como de 5 a 25, de 5 a 20, de 10 a 25, de 10 a 20 y de 15 a 25, etc. Como ilustración, un intervalo numérico de "al menos 2 puntos de bifurcación, preferiblemente, de 2 a 10 "se debe interpretar en el sentido que incluye no solo los valores explícitamente mencionados de 2 a 10, sino que también incluye valores individuales y subintervalos dentro del intervalo indicado. Por lo tanto, en este intervalo numérico se incluyen valores individuales y subintervalos como de 2 a 8, de 2 a 7, de 3 a 8, 4, etc. Este mismo principio se aplica a los intervalos que mencionan solo un valor numérico. Además, dicha interpretación debe aplicarse independientemente de la amplitud del intervalo o las características que se describen.

Conjugados de una proteína con uno o más péptidos multivalentes de penetración celular

35 Como se describió anteriormente, la presente invención proporciona conjugados de una proteína y CPP multivalentes.

Un conjugado de la invención comprende:

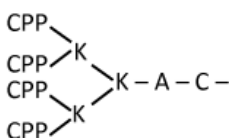
una proteína, y

40 uno o varios péptidos multivalentes de penetración celular (CPP multivalentes), comprendiendo cada CPP multivalente al menos dos péptidos de penetración celular (CPP),

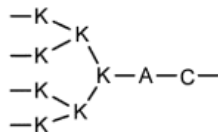
en el que la o los CPP multivalentes están unidas covalentemente a la proteína.

De acuerdo con la invención, cada uno de los CPP multivalentes es un dendrímero de péptidos de penetración celular (dendrímero peptídico de penetración celular, dCPP) que comprende un núcleo del dendrímero y al menos dos péptidos de penetración celular (CPP), que se acoplan al núcleo del dendrímero.

45 Dicho núcleo del dendrímero es un núcleo del dendrímero peptídico que comprende lisinas como puntos de ramificación y una o más cisteínas como uno o más grupos de anclaje, y comprende o consiste en



o



en las que K es Lys, A es Ala y C es Cys.

De acuerdo con la invención, los péptidos de penetración celular comprenden la secuencia de aminoácidos de

5 penetratina (SEQ ID NO. 1),

TAT (47-60) (transactivador de la transcripción derivado del virus de la inmunodeficiencia humana, SEQ ID NO. 2),

PreS2-TLM (motivo de translocación derivado del dominio preS2 del virus de la hepatitis B, SEQ ID NO. 3),

R9 (SEQ ID NO. 4),

10 MTS (señal de translocación de membrana, SEQ ID NO. 5),

SynB1 (CPP derivado de protegrina 1 porcina sintética, SEQ ID NO. 6),

pVEC (CPP derivado de cadherina endotelial vascular, SEQ ID NO. 7),

NLS (señal de localización nuclear, SEQ ID NO. 8),

o combinaciones de los mismos.

15 Preferiblemente, cada péptido multivalente de penetración celular (CPP multivalente) comprende de 2 a 200 CPP, preferiblemente de 2 a 50, más preferiblemente de 2 a 20 o de 4 a 20 CPP.

En una realización, cada CPP multivalente consiste en un dendrímero de péptidos de penetración celular.

20 Cada CPP multivalente es un dendrímero de péptidos de penetración celular (dendrímero peptídico de penetración celular, dCPP) que comprende un núcleo o armazón de dendrímeros y al menos dos péptidos de penetración celular (CPP), que están acoplados al núcleo del dendrímero.

Los dendrímeros son conocidos en la técnica.

25 Los "dendrímeros" o "dendrones", tal como se usa en el presente documento, se refieren a (macro)moléculas ramificadas repetitivamente que comprenden un núcleo, que son preferiblemente (macro)moléculas ramificadas de tipo cuña. Un dendrímero, tal como se usa en este documento, contiene un único grupo químicamente direccionable denominado punto focal en la técnica y se denomina "grupo de anclaje" en este documento. Un dendrímero como se usa en este documento puede no ser simétrico alrededor del núcleo.

De acuerdo con la invención, el núcleo o el armazón de dendrímero comprende

- uno o más grupos de anclaje para acoplamiento a la proteína o al enlazador, a saber, cisteínas,

- uno o más puntos de ramificación, a saber, lisinas.

30 Preferiblemente, el núcleo o armazón de dendrímero comprende un espaciador entre uno o más grupos de anclaje y uno o más puntos de derivación.

El grupo de anclaje del punto focal sirve para acoplarse a la proteína o al enlazador.

Preferiblemente, el núcleo o armazón del dendrímero comprende un grupo de anclaje.

35 En algunas realizaciones, el núcleo o armazón del dendrímero pueden comprender más de un grupo de anclaje, tal como 1 a 25 o 1 a 4.

Uno o más puntos de ramificación son para ramificar el núcleo del dendrímero y/o para el acoplamiento a los CPP.

40 De acuerdo con la invención, el núcleo o armazón del dendrímero es un núcleo del dendrímero peptídico o núcleo del dendrímero de peptidilo o núcleo del dendrímero peptídico. Un núcleo del dendrímero del péptido/peptídico/de peptidilo es un núcleo del dendrímero que comprende aminoácidos que comprenden uno o más grupos de anclaje y que forman los puntos de ramificación.

Los núcleos o armazones de dendrímeros peptídicos son conocidos en la técnica.

El núcleo o los armazones del dendrímero peptídico pueden comprender aminoácidos naturales, derivados de aminoácidos, L y/o D-aminoácidos, aminoácidos modificados, tales como derivados de  $\beta$ -aminoácidos, derivados de aminoácidos disustituidos en  $\alpha,\alpha$ , derivados de  $\alpha$ -aminoácidos sustituidos en N, aminas alifáticas o cíclicas, derivados de cicloalquilo sustituidos en amino y carboxilo, derivados aromáticos sustituidos en amino y carboxilo, derivados de  $\gamma$ -aminoácidos, derivados de  $\alpha$ -aminoácido alifáticos, diaminas y poliaminas.

Por ejemplo, un núcleo o un armazón del dendrímero puede ser una polilisina.

De acuerdo con la invención, el núcleo o armazón del dendrímero comprende lisinas como puntos de ramificación y una o más cisteínas como uno o más grupos de anclaje (grupo -SH).

Por ejemplo, un núcleo o un armazón del dendrímero puede comprender una o más lisinas como uno o más grupos de anclaje.

Otros uno o más grupos de anclaje son conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, Sarko et al., 2012.

Los núcleos o los armazones de dendrímeros son conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, la revisión de Khandare et al. 2012.

Otros núcleos o armazones de dendrímeros se describen en este documento que comprenden o consisten en un núcleo de poli(glicerol-ácido succínico) a base de poliamidoamina (PAMAM), poli(propilenimina), poliaril éter, poliéster, poliamida, poliglicerol, triazina.

Preferiblemente, el o los dCPP tienen un tamaño que varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 kDa, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 kDa, más preferiblemente de aproximadamente 4 a 20 kDa.

En una realización, cada CPP multivalente consiste en múltiples copias de CPP, tales como una secuencia lineal o combinación de péptidos de penetración celular.

Por ejemplo, las múltiples copias de los CPP están enlazadas a un polímero lineal o un armazón lineal.

Los ejemplos de polímeros lineales o armazones adecuados son copolímeros de polioxazolina (véase Farkas et al., 2010) o polímeros de metacrilamida, tales como pHPMAM (poli[N-2-hidroxipropil]metacrilamida) (véase Jay et al., 2009).

También el polímero lineal o el armazón comprende uno o varios grupos de anclaje para el acoplamiento a la proteína o al enlazador.

Los "péptidos que penetran en las células" (CPP) se refieren a péptidos cortos de 5 a 40 aminoácidos de longitud que facilitan la captación celular de diversas cargas, desde partículas de tamaño nanométrico hasta pequeñas moléculas químicas y macromoléculas, tales como ácidos nucleicos, péptidos, proteínas, medicamentos, liposomas etc.

La "carga" se asocia con los péptidos a través de enlaces químicos mediante enlaces covalentes o mediante interacciones no covalentes. La fijación de uno o varios CPP a la carga facilita el suministro de la carga en las células.

Los CPP típicamente tienen una composición de aminoácidos que

(1) contienen una alta abundancia relativa de aminoácidos cargados positivamente, tales como lisina o arginina,

o

(2) tienen secuencias que contienen un patrón alternativo de aminoácidos polares/cargados y aminoácidos hidrófobos no polares.

Estos dos tipos de estructuras se denominan

(1) policatiónicas o catiónicas

o

(2) anfipáticas.

Los CPP son de diferentes tamaños, secuencias de aminoácidos y cargas, pero todos los CPP tienen una característica distinta, que es la capacidad de translocar la membrana plasmática y facilitar el suministro de diversas

cargas moleculares al citoplasma o un orgánulo. No ha habido un consenso real sobre el mecanismo de la translocación de CPP, pero las teorías de la translocación de CPP se pueden clasificar en tres mecanismos de entrada principales: penetración directa en la membrana, entrada mediada por endocitosis y translocación a través de la formación de una estructura transitoria.

- 5 Preferiblemente, el péptido de penetración celular, que comprende cada uno la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de las SEQ ID NOs 1 a 8, comprende una secuencia de aminoácidos que tiene de 5 a 50 aminoácidos, preferiblemente hasta 30 aminoácidos, tales como 5 a 30 aminoácidos, más preferiblemente 5 a 25 u 8 a 25 aminoácidos.

10 De este modo, cada uno de un CPP de un dendrímero de CPP o cada uno de un CPP de múltiples copias de CPP comprende una secuencia de aminoácidos de este tipo.

15 Preferiblemente, los CPP comprenden aminoácidos naturales, derivados de aminoácidos, D-aminoácidos, aminoácidos modificados, derivados de  $\beta$ -aminoácidos, derivados de aminoácidos disustituidos en  $\alpha,\alpha$ , derivados de  $\alpha$ -aminoácidos sustituidos en N, aminas alifáticas o cíclicas, derivados de cicloalquilo sustituidos en el amino y carboxilo, derivados aromáticos sustituidos en el amino y carboxilo, derivados de  $\gamma$ -aminoácidos, derivados de  $\alpha$ -aminoácidos alifáticos, diaminas y poliaminas. Otros aminoácidos modificados son conocidos por los expertos en la técnica.

20 El término "residuo de aminoácido natural" o "aminoácido natural", tal como se usa en el presente documento, denota cualquiera de los 22 aminoácidos "estándar" que se incorporan de forma natural en los péptidos. De estos veintidós, veinte están codificados directamente por el código genético universal. Los dos restantes, selenocisteína y pirrolisina se incorporan a las proteínas mediante mecanismos sintéticos únicos. Típicamente, los residuos de aminoácidos de un péptido de acuerdo con la invención están presentes como L-isómeros. En algunas realizaciones, uno o más, eventualmente todos los residuos de aminoácidos de un péptido de acuerdo con la invención están presentes como D-isómeros. El término "residuo de aminoácido modificado", tal como se usa en este documento, denota aminoácidos no estándar tales como aminoácidos modificados. Los ejemplos de modificaciones incluyen, entre otros, fosforilación, glicosilación, acilación (por ejemplo, acetilación, miristoilación, palmitoilación), alquilación, carboxilación, hidroxilación, glicación, biotilación, ubiquitinación, cambios de la naturaleza química (por ejemplo, desimidación por [beta]-eliminación, desamidación), y cambios estructurales (por ejemplo, la formación de puentes disulfuro). Las secuencias de aminoácidos de los péptidos como se definen en este documento se escriben, de acuerdo con la convención general, desde el extremo terminal amino (N) hasta el extremo terminal carboxilo (C). Sin embargo, los péptidos "inversos" correspondientes también están dentro de la presente invención. El término "péptido inverso", tal como se usa en este documento, denota péptidos que tienen la misma secuencia que sus homólogos "regulares" pero en orientación inversa, es decir, desde el extremo terminal C hasta el extremo terminal N.

35 Preferiblemente, un CPP, que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de las SEQ ID NOS. 1 a 8,

(i) es un péptido (vehículo) capaz de ser internalizado en una célula;

y/o

(ii) comprende en su secuencia de aminoácidos al menos un 25% de residuos de aminoácidos cargados positivamente;

40 y/o

(iii) se internaliza en una célula con una eficacia de al menos el 50% de la eficacia de internalización del péptido TAT que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2.

45 En una realización (ii), los CPP tienen en sus respectivas secuencias primarias de aminoácidos (es decir, en toda su longitud) al menos el 25%, preferiblemente al menos el 30% de residuos de aminoácidos cargados positivamente. El término "aminoácidos cargados positivamente" (en este documento también se denominan "aminoácidos básicos"), tal como se usa en este documento, denota la totalidad de los residuos de lisina (K), histidina (H) y arginina (R) presentes en un péptido particular. En realizaciones específicas, un péptido utilizado en la presente invención comprende en su secuencia primaria de aminoácidos 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% o 35% de residuos de aminoácidos cargados positivamente. En otras realizaciones, los péptidos utilizados en el presente documento comprenden en sus respectivas secuencias primarias de aminoácidos al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55% o al menos 60% de residuos de aminoácidos cargados positivamente.

(i) Preferiblemente, un CPP es un péptido (vehículo) capaz de ser internalizado en una célula.

55 El término "capaz de ser internalizado en una célula", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la capacidad de los péptidos para pasar las membranas celulares (incluyendo, entre otras, la membrana celular

"limitante" externa (también conocida comúnmente como "membrana plasmática"), membranas endosómicas y membranas del retículo endoplasmático y/o para dirigir la etapa de un agente o carga dado a través de estas membranas celulares. Dicho paso a través de las membranas celulares también se denomina en este documento "penetración celular". Por consiguiente, los péptidos que tienen dicha capacidad para pasar a través de las membranas celulares se denominan en este documento "péptidos de penetración celular". En el contexto de la presente invención, se contempla cualquier posible mecanismo de internalización que incluya tanto mecanismos de transporte dependientes de la energía (es decir, activos) (por ejemplo, endocitosis) como mecanismos de transporte independientes de la energía (es decir, pasivos) (por ejemplo, difusión). Tal como se usa en el presente documento, el término "internalización" debe entenderse que implica la localización de al menos una parte de los péptidos que pasaron a través de la membrana celular plasmática hacia el citoplasma (en contraste con la localización en diferentes compartimentos celulares, tal como vesículas, endosomas o en el núcleo). En realizaciones específicas, un mecanismo de transporte dado que se emplea garantiza que al menos el 0,01%, al menos el 0,05%, al menos el 0,1%, al menos el 0,5%, al menos el 1%, al menos el 2%, al menos el 5% o al menos el 10% de los péptidos o composiciones internalizadas se localizan en el citoplasma.

(iii) Preferiblemente, un CPP se internaliza en una célula con una eficacia que es al menos el 50% de la eficacia de internalización del péptido TAT que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2.

De esta manera, se hace referencia a la eficacia de internalización de un CPP único y no a la eficacia de internalización de un CPP multivalente.

De acuerdo con la invención, la eficacia de internalización del CPP multivalente es preferiblemente mayor en comparación con la eficacia de internalización de un CPP único. Esto permite el uso de CPP que muestran una eficacia de internalización bastante baja en comparación con TAT y cuando se utilizan como copia única.

Los péptidos utilizados en la presente invención se internalizan en una célula con una eficacia de al menos el 50%, tal como el 60% de la eficacia de internalización del péptido TAT (preferiblemente con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO. 2) (véase Vives, E. et al. 1997). En otras palabras, la actividad funcional de los péptidos se caracteriza en comparación con un péptido de referencia (TAT representa el "estándar dorado" con respecto a los péptidos de penetración celular). En realizaciones específicas, los péptidos utilizados en el presente documento se internalizan con una eficacia del 80%, 85%, 90% o 95% de la eficacia de internalización del péptido TAT. En realizaciones preferentes específicas, los péptidos utilizados en este documento se internalizan con al menos la misma eficacia (es decir, 100%) que el péptido TAT. Particularmente preferiblemente, los péptidos usados en este documento se internalizan con una eficacia mayor (es decir, más del 100% o al menos el 101%) que el péptido TAT, por ejemplo, con 105%, 110%, 115%, 120%, 125%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190% o 200% de la eficacia de internalización del péptido TAT.

El término "eficacia de internalización", tal como se usa en el presente documento, debe entenderse en un sentido amplio. El término no solo se refiere a la medida en que un péptido utilizado en la invención pasa a través de la membrana plasmática de las células (es decir, el comportamiento de internalización en sí mismo) sino también a la eficiencia con la que el péptido dirige la etapa de un agente o carga dada a través de la membrana plasmática celular (es decir, su capacidad de transfección; en el presente documento también se denomina "transfectividad"). Numerosos procedimientos para determinar el comportamiento de internalización y/o la capacidad de transfección de un péptido dado se establecen en la técnica, por ejemplo, uniendo una etiqueta detectable (por ejemplo, un colorante fluorescente) al péptido (y/o a la carga a transfectar) o fusionando el péptido con una molécula informadora, permitiendo así la detección una vez que se produce la captación celular del péptido, por ejemplo, mediante análisis FACS o mediante anticuerpos específicos (véase, por ejemplo, Ausubel, et al., 2001). El experto también sabe bien cómo seleccionar los intervalos de concentración respectivos del péptido y, si corresponde, de la carga a emplear en tales procedimientos, que puede depender de la naturaleza del péptido, el tamaño de la carga, el tipo de célula utilizado, y similares. En realizaciones adicionales, los péptidos utilizados en la presente invención no ejercen efectos citotóxicos y/o inmunogénicos significativos sobre sus respectivas células objetivo después de haber sido internalizados, es decir, no interfieren con la viabilidad celular (al menos en concentraciones que son suficientes para mediación en la transfección y/o penetración celular). El término "no significativo", tal como se usa en este documento, debe entenderse que menos del 50%, preferiblemente menos del 40% o 30%, y particularmente menos del 20% o 10% de las células objetivo se destruyen después de la internalización de un péptido de la invención. En otras realizaciones, los efectos citotóxicos (y/o inmunogénicos) ejercidos por los péptidos tras la internalización en una célula son iguales o menores que los efectos correspondientes ejercidos por el péptido TAT que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO. 2. En realizaciones específicas, los efectos citotóxicos (y/o inmunogénicos) ejercidos por los péptidos en la internalización en una célula son menos del 95%, menos del 90%, menos del 85%, menos del 80%, menos del 75%, menos del 70%, menos del 60%, menos del 50%, menos del 40%, menos del 30%, menos del 20% o menos del 10% de los efectos ejercidos por el péptido TAT. El experto en la materia conoce bien los procedimientos para determinar la citotoxicidad de un compuesto dado y/o la viabilidad de una célula objetivo dada a la que se aplica dicho compuesto (véase también, por ejemplo, Ausubel, FM et al. (2001), citado anteriormente). Los kits de ensayo correspondientes están disponibles comercialmente a través de varios proveedores.

Existe una base de datos de CPP validados experimentalmente (CPPsite, Gautam et al., 2012).



En una realización, el CPP multivalente de la invención comprende varios de los mismos CPP (que tienen una secuencia de aminoácidos idéntica) o comprende diferentes CPP, es decir, CPP con diferentes secuencias de aminoácidos, tales como 2, 3, 4 o más diferentes CPP.

5 En la realización, en la que el CPP multivalente comprende diferentes CPP, el o los CPP comprenden o consisten en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de las SEQ ID NOS. 1 a 8 o de combinaciones de SEQ ID NOS. 1 a 8 y/o de cualquier subconjunto de secuencias de aminoácidos con las SEQ ID NOS. 1 a 8.

De acuerdo con la invención, el péptido o los péptidos de penetración celular comprenden o consisten en la secuencia de aminoácidos de

penetratina (SEQ ID NO. 1),

10 TAT (47-60) (transactivador de la transcripción derivado del virus de la inmunodeficiencia humana, SEQ ID NO. 2),

PreS2-TLM (motivo de translocación derivado del dominio preS2 del virus de la hepatitis B, SEQ ID NO. 3),

R9 (SEQ ID NO. 4),

MTS (señal de translocación de membrana, SEQ ID NO. 5),

15 SynB1 (CPP derivado de protegrina 1 porcina sintética, SEQ ID NO. 6),

pVEC (CPP derivado de cadherina endotelial vascular, SEQ ID NO. 7),

NLS (señal de localización nuclear, SEQ ID NO. 8),

o combinaciones de los mismos.

20 Por ejemplo, uno o más péptidos de penetración celular comprenden la secuencia de aminoácidos de la penetratina (SEQ ID NO. 1) y/o R9 (SEQ ID NO. 4).

La presente divulgación también describe uno o más péptidos de penetración celular que comprenden o consisten en la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOS. 9 a 77 o combinaciones de las mismos.

Nombre	Secuencia	SEQ ID NO.
Péptido TAT (49-57)	RKKRRQRRR	9
TAT (48-60)	GRKKRRQRRPPQ	10
CPP derivado de calcitonina	LGTYTQDFNKFHTFPQTAIGVGAP	11
NLS	VQRKRQKLMP	12
NLS	SKKKKTKV	13
NLS	GRKRKKRT	14
CPP polibásico	RRRERRAEK	15
CPP polibásico	KCPSRRPKR	16
repetición del extremo terminal	(VRLPPP)n	17
dominio del maíz	(VHLPPP)n	18
gamma-zeína	(VKLPPP)n	19
Péptido de la secuencia de fusión de gp41	AVGAIGALFLGFLGAAG	20
SSHR	VTVLALGALAGVGVG	21
pVEC	IAARIKLRSRQHILRHL	22
Vpr	DTWPGVEALIRILQQLLFHFHFRIGCQH	23
VP22	DAATATRGRSAASRPTRPRAPARSASRRRPVD	24
secuencia fusión de gp41	GALFLGWLGAAGSTMGA	25
cadena ligera de Ig(v) de Caiman crocodylus	MGLGLHLLVLAALQGA	26
CPP de glicoproteína env de pestivirus	RQGAARVTSWLGRQLRIAGKRLEGRSK	27
CPP de la proteína priónica	MANLGYWLLALFVTMWDVGLCKKRPKP	28
Levadura PRP6 (129-144)	TRRNKRNRIQEQLNRK	29
Phi21 N (12-29)	TAKTRYKARRAELIAERR	30

ES 2 722 924 T3

(continuación)

Nombre	Secuencia	SEQ ID NO.
Delta N (1-22)	MDAQTRRRERRAEKQAQWKAAN	31
Recubrimiento del FHV (35-49)	RRRRNRTRRNRRRVR	32
Gag del BMV (7-25)	KMTRAQRRAAARRNRWTAR	33
Rex del HTLV-II (4-16)	TRRQRTRRRARRNR	34
Rev del HIV-1 (9-20)	RQARRNRRRRWR	35
RSG-1.2	DRRRRGSRPSGAERRRRRAAAA	36
Lambda-N (48-62)	QTRRRERRAEKQAQW	37
Nucleoplasmina bipartita (155-170), NLS	KRPAAIKKAGQAKKKK	38
proteína 8 k8 de herpesvirus (124-135)	TRRSKRSSHKFK	39
Buforina-II (20-36)	RAGLQFPVGRVHLLRK	40
Magainina	TRSSRAGLQFPVGRVHLLRK	41
PDX-1-PTD	RHIKIWFQNRRMKWKK	42
crotamina	YKQCHKKGGHCFPKEKICLPPSSDFGKMDCRWRWKCKKGS G	43
plsl	RVIRVWFQNKRCCKDKK	44
Fushi-tarazu (254-313)	SKRTRQTYTRYQTLELEKEFHFNRYITRRRRIDIANALSLSER  QIKIWFQNRRMKSKKDR	45
Engrailed (454-513)	EKRPRTAFSSEQLARLKREFNENRYLTERRRQQLSSELGLNEAQ  IKIWFQNKRAKIKKST	46
transportano	GWTLNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL	47
CPP de poliarginina (R8)	RRRRRRRR	48
Poli-D-arginina	rrrrrrrr	49
Péptido KLAL/ péptido anfifático modelo (MAP)	KLALKLALKALKAALKLA	50
péptido anfifático modelo KALA	WEAKLAKALAKALAKHLAKALAKALKACEA	51
Péptido TAT modelado	YARAAARQARA	52
Péptido que forma lámina $\beta$	DPKGDPPKGVTVTVTVTVTGKDPKPD	53
Formas retro-inversas de CPP establecidos	KKWKMRRNQFVVRVQR	54
Penetratina W/R	RRWRRWWWRRWWWRRWR	55
MPG	GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPCKSKRKVC	56
Pep-1	KETWWETWWTEWSQPCKKRV	57
Péptidos de secuencia señal (I)	GALFLGWLGAAGSTMGAWSQPCKKRV	58
PTD-5	RRQRRTSKLMKR	59
RSV-A9	RRIPNRRPRR	60
CTP-512	YGRRARRRRRR	61
U2AF	SQMTRQARRLYV	62
105Y	SIPPEVKFNKPFVYLI	63
Péptido líder de Antennapedia	KKWKMRRNQFVVKVQRG	64
Anti-BetaGamma	AAVALLPAVLLALLAVTDQLGEDFFAVDLEAFLQEFGLLPEKE	65
Translocación de membrana lipídica	KKAAAVLLPVLLAAP	66
Mastoparano	INLKALAALAKKIL	67
Extremo terminal N de MEK1	MPKKKPTPIQLNP	68
MPS	AAVALLPAVLLALLAK	69
RV-MAT	MNLLRKIVKNRDEDTQKSSPASAPLDDG	70
Péptido transdérmico	ACSSSPSKHCG	71
SynB3	RRLSYSRRRF	72
PTD-4	PIRRRKKLRRLK	73
SBP	MGLGLHLLVLAALQGAWSQPCKKRV	74

(continuación)

Nombre	Secuencia	SEQ ID NO.
Pep-2	KETWFETWFTEWSQPKKKRKV	75
Poliargininas	(R) <sub>n</sub> en la que n es al menos 3, preferiblemente 3 a 50, más preferiblemente 3 a 15	76
Polilisinas	(K) <sub>n</sub> en la que n es al menos 3, preferiblemente 3 a 50, más preferiblemente 3 a 15	77

La presente descripción también describe uno o más péptidos de penetración celular que comprenden o consisten en la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOS. 78 a 760 o combinaciones de los mismos.

5 Para las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS. 1 a 760, véase la Tabla 1.

En una realización, el CPP no consiste en la secuencia de aminoácidos TPPKKRKVEDP o en la secuencia de aminoácidos TPPKKKRKVEDP en combinación con la secuencia de aminoácidos KKKKK ((Lys)<sub>5</sub>). Por ejemplo, el CPP no consiste en la secuencia de aminoácidos TPPKKKRKVEDPKKKKKK o KKKKKTPPKKRKVEDP.

10 En una realización, el CPP multivalente no consiste en la secuencia de aminoácidos (TPPKKRKVEDPKKKKKK)<sub>n</sub> o (TPPKKRKVEDP)<sub>n</sub>

con  $n \geq 2$ , tal como 2 a 8, tal como 8.

Preferiblemente, la *proteína* es una proteína biológica o clínicamente activa o terapéutica.

Dichas proteínas biológicas o clínicamente activas o terapéuticas son conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, [http://www.genomicglossaries.com/content/Protein categories.asp](http://www.genomicglossaries.com/content/Protein%20categories.asp).

15 Los ejemplos preferidos son:

- un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo,
- un factor de coagulación o cofactor,
- un receptor o uno o más ligandos del receptor,
- insulina o análogos de insulina,

20 uno o más interferones, tal como IFN- $\alpha$ 2a, IFN- $\beta$ 1a,

una o más enzimas, tal como una o más citoquinas arginina desiminasa metioninasa superóxido dismutasa uricasa, tal como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF),

una o más eritropoyetina,

una o más interleuquinas, tal como interleuquina 6, PEG-interleuquina 2,

25 una o más hormonas, tal como la calcitonina, la hormona del crecimiento humano (HGF),

una vacuna,

o combinaciones de los mismos.

30 El anticuerpo puede ser un anticuerpo de tamaño completo, tal como un anticuerpo monoclonal, o un anticuerpo recombinante, o anticuerpos modificados/fragmentos de anticuerpos, tal como un fragmento variable de cadena sencilla (scFv), el fragmento de unión a antígeno (Fab) o el fragmento dímero de Fab (F(ab')<sub>2</sub>).

En una realización preferente, el anticuerpo del conjugado de la invención es un anticuerpo de "tamaño completo", tal como un anticuerpo monoclonal.

Dependiendo de la proteína y/o el tipo de CPP multivalente utilizado en el conjugado de la invención, existen diferentes posibilidades para unir covalentemente el CPP multivalente a la proteína.

35 Por ejemplo, los CPP multivalentes se pueden acoplar a los uno o más restos de cisteína, glutamina o lisina de la proteína.

Por ejemplo, los CPP multivalentes se pueden acoplar a una proteína activada químicamente, en los que la proteína puede activarse químicamente utilizando un enlazador adecuado.

5 Por ejemplo, los CPP multivalentes se pueden acoplar a una proteína que comprende un grupo funcional de un aminoácido no natural, que se ha incorporado a la proteína por modificación química o por expresión recombinante utilizando un código genético expandido (véase, por ejemplo, Xie y Schultz, 2006).

En una realización, los conjugados de la invención comprenden además un *enlazador* que conecta la proteína y los CPP multivalentes.

Preferiblemente, el *enlazador* es un reticulante bifuncional que acopla covalentemente la proteína con los uno o más péptidos multivalentes de penetración celular.

10 Por ejemplo, el enlazador es un reticulante bifuncional, tal como succinimidil-4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato (SMCC).

Se conocen otros enlazadores en la técnica, véase, por ejemplo, la revisión de Sarko et al., 2012.

En una realización preferente, el conjugado de la invención comprende un anticuerpo,

15 uno o varios dendrímeros peptídicos de penetración celular (dCPP) como se definen en el presente documento,

uno o varios enlazadores, preferiblemente uno o varios reticulantes bifuncionales, cada uno de ellos covalentemente acoplando el anticuerpo con un dCPP.

Por ejemplo, el conjugado de la invención comprende un anticuerpo,

20 un dendrímero peptídico de penetración celular (dCPP),

un enlazador, preferiblemente un reticulante bifuncional.

Preferiblemente, los conjugados de la invención comprenden otro componente o componentes, tales como

- etiquetas

25 tales como uno o más radioisótopos, uno o más tintes fluorescentes, puntos cuánticos, uno o más agentes de contraste,

- fármacos o profármacos,

- otros componentes biológicamente activos,

o combinaciones de los mismos.

30 Dependiendo del componente o componentes adicionales y/o la proteína, tal como la especificidad del anticuerpo, los conjugados de la invención se pueden usar para el diagnóstico, la prevención y/o el tratamiento de enfermedades.

Por ejemplo, un conjugado que comprende un anticuerpo específico de la célula y un radioisótopo es adecuado para radioimágenes, radioinmunodetección pero también para radioinmunoterapia.

35 Por ejemplo, un conjugado que comprende un anticuerpo específico de la célula y uno o más fármacos es adecuado para la administración de un fármaco específico de la célula.

Por ejemplo, un conjugado que comprende un anticuerpo específico del tumor es adecuado para el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de ese tumor/cáncer.

*Procedimiento de generación de los conjugados de CPP multivalente-proteína*

40 Como se describió anteriormente, la presente invención proporciona un procedimiento de generación de los conjugados de una proteína y un péptido multivalente de la invención de penetración celular.

Dependiendo de la proteína y/o el tipo de CPP multivalente utilizado en el conjugado de la invención, existen diferentes posibilidades para unir covalentemente el CPP multivalente a la proteína.

Por ejemplo, los CPP multivalentes se pueden acoplar al sitio o sitios de acoplamiento comprendidos en la proteína.

El sitio o sitios de acoplamiento pueden ser las cadenas laterales de una o más cisteínas, glutamina y/o una o más lisinas y/o aminoácidos no naturales.

5 Los uno o más sitios de acoplamiento pueden ser las cadenas laterales de una o más cisteínas, glutamina o una o más lisinas, que están dentro de la secuencia de aminoácidos de la proteína, tal como ocurre naturalmente y/o se agregan.

Para el acoplamiento a la glutamina, véase, por ejemplo, Jeger et al., 2010, que describe la modificación específica del sitio de proteínas en los residuos de glutamina utilizando transglutaminasa.

10 El o los sitios de acoplamiento pueden ser aminoácidos no naturales, preferiblemente incorporados en la secuencia de aminoácidos de la proteína por expresión recombinante de la proteína utilizando un código genético expandido, tal como se describe en Xie & Schultz, 2006.

Por ejemplo, los CPP multivalentes pueden acoplarse a una proteína activada químicamente, en donde la proteína puede activarse químicamente utilizando un enlazador adecuado.

El procedimiento de la invención comprende las etapas de

15 (a) proporcionar uno o más péptidos multivalentes de penetración celular (CPP multivalentes) que comprenden uno o varios grupos de anclaje,

en el que cada uno de los CPP multivalentes es un dendrímero de péptidos de penetración celular (dendrímero peptídico de penetración celular, dCPP) que comprende un núcleo del dendrímero y al menos dos péptidos de penetración celular (CPP), que están acoplados al núcleo del dendrímero, tal como se define en el presente documento,

20 (b) generar una proteína activada químicamente, tal como un anticuerpo activado químicamente, mediante el uso de un enlazador, o proporcionar una proteína que comprenda uno o más sitios de acoplamiento,

(c) acoplar los CPP multivalentes de la etapa (a) a la proteína de la etapa (b),

(d) obtener el conjugado,

(e) purificar el conjugado.

25 En una realización, el procedimiento de la invención comprende las etapas de

(a) proporcionar uno o más dendrímeros del péptido de penetración celular (dCPP) que comprende un núcleo del dendrímero y al menos dos péptidos de penetración celular (CPP), que están acoplados al núcleo del dendrímero, y que comprenden uno o varios grupos de anclaje,

30 (b) generar una proteína activada químicamente mediante el uso de un enlazador, o proporcionar una proteína que comprende uno o más sitios de acoplamiento,

(c) acoplar uno o más dendrímeros del péptido de penetración celular de la etapa (a) a la proteína de la etapa (b), a saber, la proteína activada químicamente o la proteína que comprende uno o más sitios de acoplamiento,

(d) obtener el conjugado,

(e) purificar el conjugado.

35 Por ejemplo, los uno o más grupos de anclaje de los uno o más dCPP proporcionados en la etapa (a) pueden ser uno o más grupos sulfhidrilo (tal como los comprendidos en una cisteína) o uno o más grupos amino (tal como los comprendidos en una o más lisinas).

Por ejemplo, en la etapa (b) se puede proporcionar una proteína activada químicamente, tal como un anticuerpo activado químicamente, tal como una proteína/anticuerpo activado con maleimida.

40 El enlazador es un reticulante bifuncional, tal como succinimidil-4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato (SMCC).

Otros enlazadores son conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, la revisión de Sarko et al., 2012.

El procedimiento comprende preferiblemente usar en la etapa (b) el exceso del enlazador, preferiblemente para generar una proteína (tal como un anticuerpo) que tiene una o varias moléculas de maleimida en la superficie.

45 Por ejemplo, en la etapa (b) los sitios de acoplamiento de la proteína pueden ser

- las cadenas laterales de una o más cisteínas, una o más glutaminas o una o más lisinas, que se encuentran dentro

de la secuencia de aminoácidos de la proteína, tal como la que ocurre naturalmente y/o se agrega,  
y/o

- aminoácidos no naturales, preferiblemente incorporados en la secuencia de aminoácidos de la proteína por expresión recombinante de la proteína mediante el uso de un código genético expandido, tal como se describe en Xie & Schultz, 2006.

5 El procedimiento comprende preferiblemente usar en la etapa (c) el exceso de dendrímero o dendrímeros del péptido de penetración celular.

*Usos de los conjugados de una proteína y CPP multivalentes*

10 Como se describió anteriormente, la presente invención proporciona los conjugados de la invención para uso en medicina.

Como se describió anteriormente, la presente invención proporciona los conjugados de la invención para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de enfermedades.

Preferiblemente, el diagnóstico comprende radioinmunodetección, radioinmunoscintigrafía, radioinmunotomografía, radioinmunotomografía.

15 Preferiblemente, la prevención y/o tratamiento de una enfermedad comprende inmunoterapia y radioinmunoterapia.

La enfermedad puede ser cáncer, un trastorno de la coagulación, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad inmune, una enfermedad infecciosa, una enfermedad neuronal, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad hereditaria o una enfermedad reumática.

20 Preferentemente, el diagnóstico, la prevención y/o el tratamiento comprenden el direccionamiento específico a la célula.

Más preferiblemente, el direccionamiento específico para células de células, tejidos y órganos enfermos; etiquetado específico de células de células, tejidos y órganos enfermos; y/o la administración de fármacos específicos para células a células, tejidos y órganos enfermos, en el que las células, tejidos y órganos enfermos están preferiblemente relacionados con el tumor.

25 Como se describió anteriormente, la presente invención proporciona el uso de los conjugados de la invención como un diagnóstico *in vitro* o agente de diagnóstico *in vitro*.

Los conjugados de la presente invención también pueden usarse *in vitro*, tal como para direccionamiento específico a las células.

*Procedimientos de diagnóstico y terapia*

30 Como se describió anteriormente, se describe un procedimiento para el diagnóstico, la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad.

El procedimiento de la invención puede comprender la etapa de administrar un conjugado de la invención a un paciente.

El diagnóstico puede comprender radioinmunodetección, radioinmunoescintigrafía, radioinmunotomografía.

35 La prevención y/o el tratamiento de una enfermedad pueden comprender inmunoterapia y radioinmunoterapia.

La enfermedad puede ser cáncer, un trastorno de la coagulación, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad inmune, una enfermedad infecciosa, una enfermedad neuronal, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad hereditaria o una enfermedad reumática.

40 El diagnóstico, la prevención y/o el tratamiento pueden comprender el direccionamiento específico a las células, tal como el direccionamiento específico a las células de células, tejidos y órganos enfermos; etiquetado específico de células de células, tejidos y órganos enfermos; y/o la administración de fármacos específicos para las células a células, tejidos y órganos enfermos, en donde las células, tejidos y órganos enfermos están relacionados con el tumor.

*Descripción adicional de la invención y de una realización preferente*

45 Los inventores han desarrollado una nueva ruta de modificación que emplea dendrímeros peptídicos que penetran las células (dCPP) para la generación de conjugados de anticuerpos, en particular conjugados con anticuerpos monoclonales (mAbs) altamente específicos, para aplicación en inmunoterapia, radioinmunoterapia e imagenología.

En la presente invención, se describe el desarrollo de una estrategia de modificación general para anticuerpos, tales como mAb, mediante el empleo de un entrelazador heterobifuncional disponible comercialmente y dendrímeros

peptídicos tetravalentes de penetración celular. El entrelazador reacciona con una cadena lateral aleatoria de lisina del anticuerpo y permite en una segunda etapa la unión del dCPP. Se usó un dendrímero tetravalente de CPP, ya que la unión de un solo CPP según se informa no aumentó significativamente la relación tumor con respecto a sangre (Hu et al., 2007) y, por lo tanto, no dará como resultado una farmacocinética mejorada en comparación con el anticuerpo no modificado.

En la presente invención, se describen la síntesis de ocho dendrímeros de CPP diferentes y su conjugación con un anticuerpo dirigido al tumor. Además, el impacto de la unión de dCPP al anticuerpo (mAb) en términos de unión de células objetivo está alineado. Finalmente, la mejoría de las propiedades farmacocinéticas del anticuerpo, resultante del acoplamiento a los dCPP, se muestra mediante estudios de biodistribución, así como en estudios de escintigrafía de animales pequeños e imagenología PET.

El uso de anticuerpos radiomarcados en la formación de imágenes y la terapia de tumores sólidos está limitado debido a su tamaño, lo que da como resultado una farmacocinética y eliminación deficientes. Para superar estos problemas, los dendrímeros peptídicos de penetración celular (dCPP) se conjugaron con un anticuerpo específico de EGFR y se evaluaron *in vitro* e *in vivo*.

Resultados: En contraste con el anticuerpo no modificado, los inmunoconjugados mostraron hasta cuatro veces mayor unión de células positivas para EGFR *in vitro* y se internalizaron. Los estudios de distribución en órganos de los conjugados mAb-dCPP con mayor afinidad objetivo mostraron mejores relaciones de tumor a sangre en comparación con el anticuerpo no modificado. La imagenología de animales pequeños revelaron una eliminación más rápida de los conjugados.

Conclusiones: La conjugación de anticuerpos con dCPP conduce a una mejor unión de las células objetivo y a una farmacocinética favorable. Estos resultados demuestran que los dCPP sirven como una herramienta poderosa para mejorar el desempeño de los anticuerpos en la radioinmunografía y la terapia.

#### - Discusión

##### *Síntesis de dendrímeros de péptidos de penetración celular, y conjugación con el anticuerpo*

La síntesis desafiante de los dendrímeros funcionó en forma general bastante satisfactoria, teniendo en cuenta que se sintetizaron tetrámeros con un número total de hasta 77 residuos de aminoácidos (dSynB1 y dpVEC). Dos dendrímeros, dpVEC y dMTS, tuvieron solo rendimientos moderados (4  $\mu\text{mol}$ , 6,7%), mientras que la mayoría de los dendrímeros se obtuvieron con buenos rendimientos ( $\geq 15 \mu\text{mol}$  o 30%), incluso el dR9 con sus 36 residuos de arginina.

Las dCPP purificadas se usaron luego en reacciones de entrelazamiento empleando el entrelazador heterobifuncional SMCC. Se ha demostrado previamente que no es el tamaño de la molécula, que está unida al anticuerpo, lo que afecta su capacidad de unión al antígeno, sino el número de moléculas (Wangler et al., 2008). Cuantas menos moléculas estén unidas al mAb, menos probable será un daño infligido a la capacidad de unión al antígeno; es decir, se puede unir un único dCPP, que tiene un tamaño de hasta 10 kDa, a un anticuerpo sin alterar el rendimiento del anticuerpo, mientras que el acoplamiento de cuatro CPP no dendríticos significativamente más pequeños, con 2,5 kDa cada uno, con el mAb es más probable que tenga un efecto negativo sobre la capacidad de unión al antígeno. Por lo tanto, en la primera reacción, el ataque del N-hidroxil succinimidil éster (NHS) activado por las aminas de cadena lateral del anticuerpo, se utilizaron diferentes equivalentes del SMCC entrelazador para generar un anticuerpo activado con maleimida (Figura 2A). El exceso de entrelazador es necesario, ya que la mayor parte del éster de NHS se hidrolizará en el regulador de conjugación acuoso. Se utilizó un exceso entre 7 y 30 veces de SMCC para determinar las condiciones de reacción óptimas para producir en promedio una molécula de maleimida en la superficie del anticuerpo. Esto se hizo para asegurar en la segunda reacción una unión de dCPP mediada por un sólo sulfhidrilo a la maleimida y, por lo tanto, al anticuerpo. La concentración de dCPP se mantuvo constante en la segunda reacción (un exceso de 15 veces) para mantener las condiciones de reacción simples y para facilitar la modificación completa de todas las moléculas de maleimida presentes en el anticuerpo. Como se demuestra en la Figura 2B, 15 equivalentes de SMCC en la primera reacción generaron conjugados de mAb-dCPP con una relación aproximada de 1:1, dejando una pequeña porción del anticuerpo sin modificar. Aunque un exceso de 30 veces del entrelazador produjo una modificación casi completa del mAb, también dio como resultado más de una unión de dCPP. Como se describió anteriormente, una única unión de una molécula grande probablemente no afectará la unión al antígeno, pero sí lo harán las múltiples moléculas entrelazadas. Por lo tanto, el resultado incompleto de la reacción de modificación con un exceso de 15 veces de SMCC se aceptó para prevalecer la unión al antígeno de los conjugados mAb-dCPP. El exceso de dCPP se eliminó y el conjugado se purificó por cromatografía de exclusión por tamaño.

##### *Estudios de unión e internalización celular*

En estos estudios, los conjugados y el anticuerpo no modificado se incubaron con líneas de células tumorales *in vitro* para examinar la influencia de los dCPP en la unión celular y la internalización. Antes de los ensayos, se demostró que las dos líneas celulares eran definitivamente adecuadas como líneas celulares modelo para la expresión de EGFR objetivo del anticuerpo (A431) y la falta de antígeno (DU-145) por transferencia western (Figura 8). Las

células se incubaron a continuación con mAb marcado radiactivamente y sus conjugados. En general, se observó un mayor porcentaje de unión de la dosis aplicada por millón de células A431 para los conjugados en comparación con el mAb no modificado. Notablemente, los valores absolutos fueron al menos el doble del porcentaje de unión de mAb. Para la mayoría de los conjugados, dTAT, dPenetratina, dMTS, estos valores fueron tres veces más altos y para dR9 incluso 4,2 veces. Otro hallazgo interesante fue que los conjugados de dCPP se internalizaron pero en una medida muy diferente. Mientras que para algunos dCPP se observó una alta acumulación dentro de las células de hasta el 40% de la dosis aplicada, para otros dCPP este valor fue de apenas el 10%. La diferencia entre las tasas de internalización puede deberse a la estructura tetramérica de dCPP. Como un solo CPP junto con su carga generalmente es capaz de translocarse en la célula, esta captación podría verse afectada por la estructura dendrítica. Aunque la transducción a través de la membrana celular de CPP aún no se comprende completamente y en un área de investigación en curso se proponen tres mecanismos, dependiendo del CPP, estos son: penetración directa de la membrana; captación por endocitosis; y la translocación por la formación de estructuras transitorias (Madani et al., 2011; Trabulo et al., 2010). Se propuso que este último sea el principal mecanismo de internalización de los CPP anfipáticos, tal como pVEC y SynB1 (Deshayes et al., 2006). Por lo tanto, es probable que esta formación de estructura transitoria no pueda ocurrir o que esté menos perturbada en la estructura dendrítica, lo que podría explicar las bajas tasas de internalización de estos conjugados. Sin embargo, incluso esos dCPP anfipáticos mostraron altas tasas de unión en general, lo que podría explicarse por un mecanismo de acoplamiento y bloqueo, es decir, el inmunoc conjugado se une al antígeno presente en la célula objetivo y el dCPP se bloquea en la superficie celular (Figura 6A) pero la formación de la estructura transitoria necesaria para la translocación a través de la membrana se altera o disminuye. Sin embargo, las interacciones entre la membrana y el dCPP facilitan una fuerte interacción de unión entre el inmunoc conjugado y la membrana. Para la mayoría de los mAb-dCPP se puede suponer la hipótesis del siguiente modo de unión: en primer lugar, la parte del anticuerpo se une al antígeno; segundo, la subunidad dCPP se une a la membrana celular; y la tercera facilita la endocitosis u otros modos de translocación de la membrana y su posterior internalización (Figura 6B). La hipótesis de que la unión al antígeno se produce antes y podría ser crucial para la penetración celular se apoya en el hecho de que la unión a la línea celular de control fue baja para la mayoría de los conjugados.

#### *Estudios de biodistribución*

Con el fin de mantener bajo el número de animales de laboratorio, solo se llevaron a cabo los dos mAb-dCPP más prometedores y los estudios de distribución en órganos de anticuerpos no modificados. En general, se encontró que los conjugados estaban enriquecidos en el tejido tumoral aproximadamente al mismo nivel que el mAb no modificado. Sin embargo, todos los demás órganos contenían muy poca radioactividad para los conjugados, mientras que todos los órganos bien perfundidos en sangre (riñones, corazón y pulmón) contenían cantidades de radioactividad relativamente altas para el mAb (Figura 4A). La diferencia más notable entre los inmunoc conjugados y matuzumab fue la relación tumor a sangre. Dentro de las primeras 4 h después de la inyección, esta relación fue aproximadamente la misma para todos los radiofármacos examinados. Pero ya después de 24 h esta relación se desarrolló en diferentes direcciones. Para los conjugados mAb-dPenetratina y mAb-dCPP, la relación de tumor a sangre mostró una mejoría del 23 y 81%, y 47 y 112% después de 48 h, respectivamente. Por lo tanto, se hizo evidente que los conjugados se unían más rápidamente a la lesión tumoral en comparación con el matuzumab no modificado. Teniendo en cuenta que los conjugados aún contenían una pequeña cantidad de mAb no modificado, se podría suponer que la actividad residual encontrada en la sangre podría resultar de la impureza de mAb no conjugada. De todos modos, la eliminación general del circuito sanguíneo definitivamente mejora en comparación con el anticuerpo no modificado.

#### *Imagenología*

Las imágenes escintigráficas planas registradas de los conjugados de mAb marcados con <sup>125</sup>I son de una calidad notable. En la mayoría de los casos, no se observa un buen contraste, es decir, una buena relación tumor a sangre, para anticuerpos de tamaño completo en la radioinmunografía, hasta tres o cuatro días después de la inyección (Smith-Jones et al., 2003). Sin embargo, con los inmunoc conjugados aquí descritos, las 24 horas fueron más que suficientes para distinguir claramente entre la actividad almacenada de la lesión tumoral y la poca actividad todavía en circulación (Figura 9), que hasta la fecha, se ha logrado solo con fragmentos de anticuerpos más pequeños administrados conjuntamente con penetratina, pero no con mAb de tamaño completo (Jain et al., 2005). Las diferencias observadas entre los inmoconjugados y el anticuerpo no modificado se volvieron aún más evidentes después de 48 horas: una cantidad significativa del anticuerpo no modificado aún no se eliminó del flujo sanguíneo (Figura 5A). Esta observación está de acuerdo con los estudios de biodistribución y prueba además que los conjugados se unen más eficazmente a las células objetivo. En consecuencia, se observó que los radioinmunoc conjugados se eliminan más rápido en comparación con el anticuerpo no modificado.

Las imágenes de PET del <sup>124</sup>I-matuzumab y sus conjugados validan además que el anticuerpo no modificado permanece más en circulación que sus derivados modificados con dCPP. Además, la visualización de la vejiga para mAb y mAb-dPenetratina indica la eliminación renal de ambos, el anticuerpo y los conjugados.

#### *Conclusiones*

La conjugación del anticuerpo matuzumab dirigido al EGFR con respecto a dCPP mejoró el desempeño del



- anticuerpo. Esto se demostró mediante experimentos de unión a células *in vitro* en los que los inmunoconjugados se unieron hasta cuatro veces más a las células objetivo y para algunos conjugados con dCPP se internalizó una gran parte en las células objetivo. Dependiendo del uso terapéutico previsto de los conjugados, se puede elegir el dCPP. Si se desea la internalización, por ejemplo, para la radioinmunoterapia, ya que el daño por radiación será más eficiente al atrapar el trazador dentro de las células, dR9 es una buena opción, donde un tercio de la actividad fue absorbida por las células. Para el uso en inmunoterapia normal, un dendrímero del CPP, tal como dpVEC o dSynB1, que aumenta la unión del anticuerpo a las células objetivo, pero solo media ligeramente la internalización, es un buen candidato para aumentar la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos. Los estudios de biodistribución demostraron que los conjugados, si se comparan con el anticuerpo no modificado, se unen más rápido y más específicamente a las células objetivo, ya que se observó muy poca actividad en otros órganos. Además, los radioinmunoconjugados desarrollaron relaciones favorables de tumor a sangre a medida que se eliminan más rápidamente del torrente sanguíneo. Esto se validó aún más mediante radioinmunografía y por imágenes de PET: los conjugados casi no mostraron antecedentes de actividad circulante, mientras que se visualizó una cantidad significativa para el anticuerpo no modificado.
- La unión lenta y la eliminación son los principales inconvenientes de los anticuerpos de tamaño completo en la radioinmunoterapia y la formación de imágenes que a menudo producen daño por radiación. Ahora se puede mejorar mediante la conjugación con dendrímeros peptídicos de penetración celular. Aquí se presenta un valioso ejemplo de cómo un anticuerpo de tamaño completo puede modificarse con moléculas grandes sin reducir la capacidad de unión al antígeno.
- Más generalmente, el procedimiento descrito aumenta la especificidad de la captación tumoral de anticuerpos y, por lo tanto, proporciona la base para reducir los efectos secundarios.
- Notablemente, la estrategia de modificación funciona sin la necesidad de usar entidades más pequeñas basadas en anticuerpos, tal como anticuerpos de cadena sencilla o fragmentos de anticuerpos. Sin embargo, dichas entidades más pequeñas basadas en anticuerpos también pueden usarse en los conjugados de la invención para generar conjugados de diagnóstico y/o terapéuticamente valiosos. Dependiendo del uso deseado de uno o más conjugados, el experto en la materia puede elegir entre usar un anticuerpo de tamaño completo específico o sus fragmentos o constructos genéticamente modificados que puedan mostrar otras características clínicamente interesantes.

**Tabla 1.** Secuencias de CPP

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.	
Seq ID NO	Secuencia
1	RQIKIWFQNRRMKWKK
2	YGRKKRRQRRPPQ
3	PLSSIFSRIGDP
4	RRRRRRRRR
5	AAVALLPAVLLALLAP
6	RGGRLSYSRRRFSTSTGR
7	LLILRRRIRKQAHASK
8	PKKKRKV
9	RKKRRQRRR
10	GRKKRRQRRPPQ
11	LGTYTQDFNKFHTFPQTAIGVGAP
12	VQRKRQKLMP
13	SKKKKTKV
14	GRKRKRT
15	RRRERRAEK
16	KCPSRRPKR
17	(VRLPPP) <sub>n</sub>
18	(VHLPPP) <sub>n</sub>

ES 2 722 924 T3

(continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
19	(VKLPPP)n
20	AVGAIGALFLGFLGAAG
21	VTVLALGALAGVGVG
22	IAARIKLSRQHIKLRHL
23	DTWPGVEALIRILQQLFIHFRIGCQH
24	DAATATRGRSAASRPTEPRAPARSASRPRRPVD
25	GALFLGWLGAAGSTMGA
26	MGLGLHLLVLAALQGA
27	RQGAARVTSWLGRQLRIAGKRLEGRSK
28	MANLGYWLLALFVTMWTDVGLCKKRPKP
29	TRRNKRNRRIQEQLNRK
30	TAKTRYKARRAELIAERR
31	MDAQTRRRERRAEKQAQWKAAN
32	RRRRNRTRRNRRRV
33	KMTRAQRRAAARRNRWTAR
34	TRRQRTRRARRNR
35	RQARRNRRRRWR
36	DRRRRGRPSGAERRRRRAAAA
37	QTRRRERRAEKQAQW
38	KRPAAIKKAGQAKKKK
39	TRRSKRSSHFKF
40	RAGLQFPVGRVHLLRK
41	TRSSRAGLQFPVGRVHLLRK
42	RHIKIWFQNRRMKWKK
43	YKQCHKKGGHCFPEKICLPPSSDFGKMDCRWRWKCKKGGSG
44	RVIRVWFQNKRCDDKK
45	SKRTRQTYTRYQTLELEKEFHFNRYITRRRRIDIANALSLSERQIKIWFQNRRMKSKKDR
46	EKRPRTAFSSEQLARLKREFNENRYLTERRRQQLSSELGLNEAQIKIWFQNKRAKIKKST
47	GWTLNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL
48	RRRRRRRR
49	rrrrrrrr
50	KLALKLALKALKAAKLA
51	WEAKLAKALAKALAKHLAKALAKALKACEA
52	YARAAARQARA
53	DPKGDPPKGVTVTVTVTVTGKGDPKPD
54	KKWKMRRNQFWVRVQR
55	RRWRRWWWRRWWRRWRR

ES 2 722 924 T3

(continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
56	GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKSKRKVC
57	KETWWETWWTEWSQPKKRKV
58	GALFLGWLGAAGSTMGAWSQPKKRKV
59	RRQRRTSKLMKR
60	RRIPNRRPRR
61	YGRRARRRRR
62	SQMTRQARRLYV
63	SIPPEVKFNKPFVYLI
64	KKWKMRNRFWVKVQRG
65	AAVALLPAVLLALLAVTDQLGEDFFAVDLEAFLQEFGLLPEKE
66	KKAAAVLLPVLLAAP
67	INLKALAALAKKIL
68	MPKKKPTPIQLNP
69	AAVALLPAVLLALLAK
70	MNLLRKIVKNRRDEDTQKSSPASAPLDDG
71	ACSSSPSKHCG
72	RRLSYSRRRF
73	PIRRRKLRRLK
74	MGLGLHLLVLAALQGAWSPKSKRKV
75	KETWFETWFTEWSQPKKRKV
76	(R) <sub>n</sub> (n ≥ 3)
77	(K) <sub>n</sub> (n ≥ 3)
78	KIAAKSIAKIWKSILKIA
79	KALAKALAKLWKALAKAA
80	KLALKLALKWAKLALKAA
81	KLLAKAAKKWLLLALKAA
82	KLLAKAALKWLLKALKAA
83	KALKKLLAKWLAAKALL
84	KLAAALLKKWKKLAAALL
85	KALAALLKKWAKLLAALK
86	KALAALLKKLAKLLAALK
87	KLALKLALKALKAAALK
88	KLALKALKAAALKLA
89	KLALKLALKALKAA
90	KLGLKLGLKGLKGGKLG
91	KLALKLALKALQAALQLA
92	KLALQLALQALQAALQLA

ES 2 722 924 T3

(continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
93	QLALQLALQALQAALQLA
94	ELALELAELEAALELA
95	LKTLATALTKLAKLTTL
96	LLKTTALLKTTALLKTTA
97	LKTLTETLKELTKTLEL
98	LLKTTELLKTTELLKTTE
99	klalkalkalkaalkla
100	KALKLKLALALLAKLKLA
101	KKWKMRNRNQFWIKIQR
102	rqikiwfnrrmkwkk
103	RQIKIWFNRRMKWKK
104	RQPKIWFNRRKRWKK
105	RQIKIWFNRRMKWK
106	RQIKIWFNRRMKW
107	RQIKIWFNRRMK
108	RQIKIWFNRRM
109	RQIKIWFNRR
110	RQIKIWFNR
111	RQIKIWFN
112	RQIKIWFQ
113	RQIKIW
114	QIKIWFNRRMKWKK
115	IKIWFNRRMKWKK
116	KIWFNRRMKWKK
117	IWFNRRMKWKK
118	WFNRRMKWKK
119	FNRRMKWKK
120	QNRNRRMKWKK
121	NRRMKWKK
122	RRMKWKK
123	RMKWKK
124	AQIKIWFNRRMKWKK
125	RAIKIWFNRRMKWKK
126	RQAKIWFNRRMKWKK
127	RQIAIWFNRRMKWKK
128	RQIKAWFNRRMKWKK
129	RQIKIAFNRRMKWKK

ES 2 722 924 T3

continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
130	RQIKIWAQNRRMKWKK
131	RQIKIWFANRRMKWKK
132	RQIKIWFQARRMKWKK
133	RQIKIWFQNARMKWKK
134	RQIKIWFQNRAMKWKK
135	RQIKIWFQNRRAKWKK
136	RQIKIWFQNRMAWKK
137	RQIKIWFQNRMKAKK
138	RQIKIWFQNRMKWAK
139	RQIKIWFQNRMKWKA
140	CRQIKIWFNRRMKWKKC
141	RQIKIWFNRRMKWKK
142	RQIKIFFQNRMKFKK
143	RQIRIWFQNRMRWRR
144	RRRRRRRW
145	GRKKRRQRRRPWQ
146	GRKKRRQRRRPWQ
147	RQIRIWFQNRMRWRR
148	RRWRRWWRRWWRRWRR
149	RQIKIWFQNMRRKWKK
150	KMDCRWRWKCKK
151	MDCRWRWKCKK
152	DCRWRWKCKK
153	CRWRWKCKK
154	RWRWKCKK
155	KMDCRWRWKCKK
156	KMDCRWRWKKK
157	KMDRWRWKKK
158	KDCRWRWKCKK
159	KCRWRWKCKK
160	KRWRWKCKK
161	MDCRWRWKXCKK
162	DCRWRWKXCKK
163	DCRWRWKCXKK
164	CRWRWKXCKK
165	CRWRWKCXKK
166	RWRWKXCKK

ES 2 722 924 T3

continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
167	MDCRWRWKXXXK
168	DCRWRWKXXXK
169	CRWRWKXXXK
170	RWRWKXXXK
171	CRWRWKCSKK
172	SRWRWKCKK
173	SRWRWKCSKK
174	SRWRWKSCCK
175	CRWRWKSSKK
176	SRWRWKSSKK
177	CRFRWKCKK
178	CRWRFKCKK
179	CRFRFKCKK
180	crwrwkckk
181	KCKKWRWRCK
182	kcckwrwrck
183	CrWRWKCKK
184	CRwRWKCKK
185	CRWrWKCKK
186	CRWRwKCKK
187	CrwrwKCKK
188	CRWRWKCGCKK
189	KGCRWRWKCGCKK
190	CRWRWKCG
191	KMDXRWRWKCKK
192	KMDXRWRWKXCKK
193	KMDXRWRWKXXXK
194	KMDXRWRWKXCKK
195	MDCRWRWKXCKK
196	KMDCRWRWKCSKK
197	KMDCRWRWKSCKK
198	KMDSRWRWKCKK
199	KMDCRWRWKSSKK
200	KMDSRWRWKSSKK
201	KMDSRWRWKSCKK
202	KMDSRWRWKCSKK
203	KMDCRWRPKCKK

ES 2 722 924 T3

continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
204	KMDCRPRPKCCKK
205	KMDXRPRPKCCKK
206	KMDXRPRPKXCCKK
207	KMDXRPRPKCXKK
208	KMDCRPRPKXCCKK
209	KMDCRPRPKCXKK
210	rkkrrqrr
211	rrrqrrkk
212	RKKRRRESRKKRRRES
213	GRPRESGKKRKRRLKP
214	GKRKKKGKLGKKRDP
215	GKRKKKGKLGKKRPRSR
216	RKKRRRESRRARRSPRHL
217	SRRARRSPRESGKKRKRKR
218	VKRGLKLRHVRPRVTRMDV
219	SRRARRSPRHLGSG
220	LRRERQSRLRRERQSR
221	GAYDLRRRERQSRLRRRERQSR
222	VPMLK
223	VPTLK
224	VPALR
225	VSALK
226	PMLKE
227	VPALK
228	VSLKK
229	VSGKK
230	KLPVM
231	IPMIK
232	KLGVN
233	KLPVT
234	VPMIK
235	IPALK
236	IPMLK
237	VPTLQ
238	QLPVM
239	ELPVM
240	VPTLE

ES 2 722 924 T3

continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
241	vptlk
242	AYRIKPTFRRLKWKYKGKFW
243	HARIKPTFRRLKWKYKGKFW
244	HYRIKPTARRLKWKYKGKFW
245	HYRIKPTFRRLAWKYKGKFW
246	HYRIKPTFRRLKWKYKGKFA
247	VNADIKATTVFGGKYVSLTTP
248	GKYVSLTTPKNPTKRRITPKDV
249	TKRRITPKDVIDVRSVTTEINT
250	RSVTTEINTLFQTLTSIAEKVDP
251	AEKVDPVKLNLTLSAAAEALTGLGDK
252	GLGDKFGESIVNANTVLDDLNSRMPQSRHDIQQL
253	GDVYADAAPDLDFDLSSVTTARTINA
254	ARTINAQQAELDSALLAAAGFGNTTADVDFDRG
255	ADVDFDRGGPYLQRGVADLVPTATLLDTYSP
256	LDTYSPELFACTIRNFYDADRPDRGAAA
257	TKRRITPKDVIDVRSVTTEINT
258	TKRRITPDDVIDVRSVTTEINT
259	TKRRITPKKVIDVRSVTTEINT
260	TKRRITPKDVIDVRSVTTKINT
261	TKRRITPKDVIDV
262	TKRRITPKDVIDVESVTTEINT
263	TARRITPKDVIDVRSVTTEINT
264	TKAARITPKDVIDVRSVTTEINT
265	HHHHHHTKRRITPKDVIDVRSVTTEINT
266	KLWMRWYSPTRRYG
267	DSLKSYWYLQKFSWR
268	RTLVNEYKNTLKFSK
269	IPSRWKDQFWKRWHY
270	GYGNCRHFKQKPRRD
271	KNAWKHSSCHHRHQI
272	RVREWWYTITLKQES
273	QQHLLIAINGYPRYN
274	WKCRRQCFRVLHAWN
275	RLWMRWYSPTRRYG
276	KLWMRWYSATTRRYG
277	KLWMRWYSPWTRRYG



ES 2 722 924 T3

(continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
278	RLWMRWYSPWTRRYG
279	RLWMRWYSPWTRRWG
280	ALWMRWYSPTRRYG
281	RAWMRWYSPTRRYG
282	RLAMRWYSPTRRYG
283	RLWARWYSPTRRYG
284	RLWMAWYSPTRRYG
285	RLWMRAYSPTRRYG
286	RLWMRWASPTRRYG
287	RLWMRWYAPTTRRYG
288	RLWMRWYSPATRRYG
289	RLWMRWYSPTARRYG
290	RLWMRWYSPTTARYG
291	RLWMRWYSPTTTRAYG
292	RLWMRWYSPTTTRRAG
293	RLWMRWYSPTTTRRYA
294	RLLMRLYSPTRRYG
295	RLFMRFYSPTRRYG
296	RLIMRIYSPTRRYG
297	RLVMRVYSPTRRYG
298	RLYMRYYSPTRRYG
299	YGRKKKRRQRRR
300	ALIILRRRIRKQAHAAHSK
301	LAILRRRIRKQAHAAHSK
302	LLAILRRRIRKQAHAAHSK
303	LLIALRRRIRKQAHAAHSK
304	LLIIARRRIRKQAHAAHSK
305	LLIILARRIRKQAHAAHSK
306	LLIILRARIRKQAHAAHSK
307	LLIILRRAIRKQAHAAHSK
308	LLIILRRRARKQAHAAHSK
309	LLIILRRRIARKQAHAAHSK
310	LLIILRRRIRAQAHAAHSK
311	LLIILRRRIRKAAHAHSK
312	LLIILRRRIRKQaHAHSK
313	LLIILRRRIRKQAAAHSK
314	LLIILRRRIRKQAHaHSK

ES 2 722 924 T3

(continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
315	LLIILRRRIRKQAHAASK
316	LLIILRRRIRKQAHAAK
317	LLIILRRRIRKQAHSA
318	KSHAHQKRIRRLILL
319	llilrrirkqahahsk
320	RRIRPRP
321	RRIRPRPPRLPRPRP
322	RRIRPRPPRLPRPRRPLPFPRPG
323	RRIRPRPPRLPRPRRP
324	PRPPRLPRPRRPLPFPRPG
325	PPRLPRPRRPLPFPRPG
326	RLPRPRRPLPFPRPG
327	PRPRRPLPFPRPG
328	PRRPLPFPRPG
329	PRPLPFPRPG
330	RVTSWLGRQLRIAGKRLEGRSK
331	GRQLRIAGKRLEGRSK
332	RRVTSWLGRQLRIAGKRLEGRSK
333	RVRSWLGRQLRIAGKRLEGRSK
334	GRQLRIAGKRLRGRSK
335	GRQLRIAGRRLRGRSR
336	GRQLRRAGRRLRGRSR
337	GRQLRIAGRRLRRRSR
338	GRQLRRAGRRLRRRSR
339	RQLRIAGRRLRGRSR
340	rsrglrrgairlqrg
341	KLIKGRTPIKFGKADCDRPPKHSQNGMGK
342	KLIKGRTPIKFGKADCDRPPKHSQNGM
343	KLIKGRTPIKFGKADCDRPPKHSQNGK
344	KGRTPIKFGKADCDRPPKHSQNGMGK
345	KLIKGRTPIKFGKADCDRPPKHSGK
346	KLIKGRTPIKFGKARCRRPPKHSGK
347	KLIKGRTPIKFGK
348	KRIPNKKPGKTTTKPTKKPTIKTTKKDLKPQTTKPK
349	KRIPNKKPGKTTTKPTKKPTIKTTKKDLK
350	KRIPNKKPGKTTTKPTKKPTIKTTK
351	KRIPNKKPGKTTTKPTKKPTIK

ES 2 722 924 T3

(continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
352	KRIPNKKPGKTTTKPTKK
353	KRIPNKKPGKKT
354	KRIPNKKPGKK
355	KRIPNKKPKK
356	KKPGKTTTKPTKKPTIKTTKK
357	KKPGKTTTKPTKK
358	KKPTIKTTKK
359	KKTTTKPTKK
360	KSICKTIPSNKPKKK
361	KTIPSNKPKKK
362	KPRSKNPPKKPK
363	DRDDRDRDRDRDRDRDR
364	ERERERERERERER
365	WRWRWRWRWRWRWR
366	DRDRDRDRDR
367	GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV
368	DRRRRGSRPSGAERRRR
369	NRARRNRRRV
370	RTRRNRRRV
371	RNRSRHRR
372	MVRRFLVTLRIRRACGPPRV
373	FVTRGCPRLVARLIRVMVPRR
374	VRRFLVTLRIRRA
375	RVRILARFLRTRV
376	RVRVFVWHIPRLT
377	VIRVHFRLPVRTV
378	MVRRFLVTLRIRRACGPPRVFVWHIPRLTGEWAAP
379	FRVPLRIRPCVVAPRLVMVRHTFGRIARWVAGPLETR
380	AGYLLGKINLKALAALAKKIL
381	GTKMIFVGIKKKEERADLIAYLKKA
382	KKKEERADLIAYLKKA
383	KMIFVGIKKKEERA
384	KMIFVGIKKK
385	EKGKKIFIMK
386	KGKKIFIMK
387	RRRRNRTRRNRRRVVRC
388	TRRQRTRRARRNRGC

ES 2 722 924 T3

(continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
389	KMTRAQRRAAARRNRWTARGC
390	KLTRAQRRAAARKNKRNTRGC
391	NAKTRRHERRRKLAIERGC
392	MDAQRRRERRAEKQAQWKAANGC
393	TAKTRYKARRAELIAERRGC
394	SQMTRQARRLYBGC
395	KRRIRRERNKMAAAKSRNRRRELTDTGC
396	RIKAERKRMRNRIAASKSRKRKLERIARGC
397	KRARNTAAARRSRARKLQRMKQGC
398	KCFWQRNMRKVRGPPVSCIQR
399	KCFWQRNMRKVRGPPVSC
400	KCFWQRNMRKVRGPPVSSIKR
401	KCFWQRNMRKVR
402	FQWQRNMRKVRGPPVS
403	QWQRNMRKVRGPPVSCIQR
404	QWQRNMRKVR
405	KCFMWQEMLNKAGVPLRCARK
406	KWFETWFTEWPKKRK
407	GLWRALWRLLRSLWRLWRA
408	GLWWRLWWRLRSWFRLWFRA
409	DAATATRGRSAASRPTQRPRAPARSASRPRRPVE
410	GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKKKRV
411	GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKSKRV
412	AKVKDEPQRRSARLSAKPAPPKPEPKPKKAPAKK
413	akvkdepqrrsarlsakpappkpepkpkkapakk
414	PSSSSSRIGDP
415	vrlpppvrlpppvrlppp
416	VELPPPVELPPPVELPPP
417	ALWMTLLKKVLKAAAKAALNAVLVGANA
418	ALWKTLLKKVLKA
419	ALWKTLLKKVLKAPKKKRV
420	PKKKRQVALWKTLLKKVLKA
421	VKRRKKPALWKTLLKKVLKA
422	RQARRNRRRALWKTLLKKVLKA
423	RQARRNRRRC
424	EEEEAGRKRKKRT
425	EEE

ES 2 722 924 T3

(continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
426	EEEEAA
427	EEEEAKKK
428	FFFAAGRKRKKRT
429	AAGRKRKKRT
430	YYAAAGRKRKKRT
431	MVTVLFRRLRIRACGPPRVRV
432	AGYLLGKINLKALAALAKKIL
433	GKKKKRKRREKL
434	ERKKRRRE
435	FKKFRKF
436	YTQDFNKFHTFPQTAIGVGAP
437	DFNKFHTFPQTAIGVGAP
438	KFHTFPQTAIGVGAP
439	TFPQTAIGVGAP
440	GYGRKKRRQRRRG
441	FLGKKFKKYFLQLLK
442	FLIFIRVICIVIAKLANLMCKT
443	KKAAQIRSQVMTHLRVI
444	YIVLRRRRKRVNTKRS
445	RRKLSQQKEKK
446	VQAILRRNWNQYKIQ
447	KTVLLRKLKLLVVRKI
448	LLKKRKRVRLIKFLK
449	KLPCRSNTFLNIFRRKKPG
450	KKICTRKPRFMSAWAQ
451	rggrlsysrrrfststgr
452	rrlsysrrrf
453	RGGRLAYLRRRWAVLGR
454	MANLGCWMLVLFVATWSDLGLCKKRPKP
455	MVKSKIGSWILVLFVAMWSDVGLCKKRPKP
456	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLVPRTESE
457	GIGKFLHSAKKWGKAFVGGQIMNC
458	TRSSRAGLQWPVGRVHRLLRKGGC
459	YGRKKRRQRRR
460	EKRPRTAFSSEQLARLKREFNENRYLTERRRQQLSSELGLNEAQIKIWFQNKRAKIKKST
461	GRRRRRRRRRPPQ
462	GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV

ES 2 722 924 T3

(continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
463	GALFLAFLAAALSLMGLWSQPKKKRRV
464	MLLLTRRRST
465	CGNKRTRGC
466	TSPLNIHNGQKL
467	GLRKRLRKFRNKIKEK
468	GLLEALAELEGLRKRLRKFRNKIKEK
469	CVQWSLLRGYQPC
470	RQIKIFFQNRMMKWKK
471	ASMWERVKSIKSSLAASNI
472	ASMWERVKSIKSSLAASNI
473	DPKGDPKGVTVTVTVTGKGDPKPD
474	CSIPPEVKFNPFVYLI
475	csippevkfnpfvyl
476	PFVYLI
477	NKPILVfy
478	YKQCHKKGGKKGSG
479	YKQCHKKGGXKKGSG
480	GSGKKGGKKHCQKY
481	GSGKKGGKKICQKY
482	YTAIAWVKAFIRKLRK
483	IAWVKAFIRKLRKGPLG
484	LIRLWSHLIHIWFQNRRLKWKKK
485	KKKKKKGGFLGFWRGENGRKTRSAYERMCILKKG
486	RLSGMNEVLSFRWL
487	GPFHFYQFLFPPV
488	GSPWGLQHHPRT
489	AAVALLPAVLLALLAPEILLPNNYNAYESYKYPGMFIASK
490	AAVALLPAVLLALLAPVQRKRQKLMP
491	MGLGLHLLVLAALQGAKKKRKV
492	WEAALAEALAEALAEHLAEALAEALEALAA
493	GLFEALLELLESLWELLLA
494	GLFKALLKLLKSLWKLLKA
495	GLFRALLRLLRSLWRLLLRA
496	CGAYDLRRRERQSRLRRRERQSR
497	RKKRRRESRKKRRRESC
498	CVKRGKLRHVRPRVTRDV
499	CRQIKIWFQNRMMKWKK

ES 2 722 924 T3

(continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
500	PPKSAQCLRYKKPE
501	DPVDTPNPTRRKPGK
502	KRVSRNKSEKKRR
503	GRRHCRSKAKRSRHH
504	SARHCRSKAKRSRHH
505	SRAHCRSKAKRSRHH
506	SRRACRSKAKRSRHH
507	SRRHACRSKAKRSRHH
508	SRRHHARSKAKRSRHH
509	SRRHCRSAKAKRSRHH
510	SRRHCRSAAKRSRHH
511	SRRHCRSKAARSRHH
512	SRRHCRSKAKASRHH
513	SRRHCRSKAKRARHH
514	SRRHCRSKAKRSAHH
515	RRHCRSKAKRSR
516	GRKGKHKRKKLP
517	GKKKKKKKKK
518	GKRVAKRKLIEQNRERRR
519	GRKLKKKKNEKEDKRPRT
520	GKKTNLFSAIKKKKTA
521	GRRERNKMAAAKCRNRRR
522	GKRARNTEAARRSRARKL
523	GRRRRATAKYRTAH
524	GKRRRRATAKYRSAH
525	GRRRRKRLSHRT
526	GRRRRRERNK
527	GKHRHERGHHRDRRER
528	GKKKRKLSNRESAKRSR
529	MIIYRDLISH
530	MIIYRDLIS
531	MIIYRDLI
532	IYRDLISH
533	MIIYRDL
534	MIIYRD
535	IYRDLISH
536	AIIYRDLIS

ES 2 722 924 T3

(continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
537	MAIYRDLIS
538	MIAYRDLIS
539	MIIARDLIS
540	MIIYADLIS
541	MIIYRALIS
542	MIIYRDAIS
543	MIIYRDLAS
544	MIIYRDLIA
545	MIIYRDLISKK
546	MIIYRDKKSH
547	MIIFRDLISH
548	MII SRDLISH
549	QII SRDLISH
550	CIIS RDLISH
551	MIIYRALISHKK
552	MIIYRIAASHKK
553	MII RRDLISE
554	MIIYRAEISH
555	MIIYARRAEE
556	MII FRIAASHKK
557	MII FRALISHKK
558	MII FRAAASHKK
559	FIIFRIAASHKK
560	LIIFRIAASHKK
561	WIIFRIAASHKK
562	WIIFRAAASHKK
563	WIIFRALISHKK
564	MII FRIAAYHKK
565	WIIFRIAAYHKK
566	MII FRIAATHKK
567	WIIFRIAATHKK
568	MII FKIAASHKK
569	WIIFKIAASHKK
570	MII FAIAASHKK
571	LIIFRILISHKK
572	MII FRILISHKK
573	LIIFRILISHRR



ES 2 722 924 T3

(continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
574	LIIFRILISHHH
575	LIIFRILISHK
576	LIIFRILISHR
577	LIIFRILISH
578	LIIFAIAASHKK
579	LIIFAILISHKK
580	RILQQLLFHFHFRIGCRHSRI
581	RILQQLLFHFHFRIGCRH
582	RILQQLLFHFHFRIGC
583	RIFHFHFRIGC
584	RIFIRIGC
585	RILQQLLFHFH
586	RIFIGC
587	FIRIGC
588	DTWAGVEAIIRILQQLLFHFHFR
589	IGCRH
590	GYGRKKRRGRRRTHRLPRRRRRR
591	KRIIQRILSRNS
592	KRIHPRLTRSIR
593	PPRLRKRRQLNM
594	MHKRPTTPSRKM
595	RQRSRRRPLNIR
596	RIRMIQNLIKKT
597	SRRKRQRSNMRI
598	QRIRKSKISRTL
599	PSKRLHNNLRR
600	HRHIRRQSLIML
601	PQNRLQIRRHSK
602	PPHNRIQRRLNM
603	SMLKRNHSTSNR
604	GSRHPSLIIPRQ
605	SPMQKTMNLPPM
606	NKRILIRIMTRP
607	HGWZIHGLLHRA
608	AVPAKKRZKSV
609	PNTRVRPDVSF
610	LTRNYEAWVPTP

ES 2 722 924 T3

(continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
611	SAETVESCLAKSH
612	YSHIATLPFTPT
613	SYIQRTPSTTLP
614	AVPAENALNNPF
615	SFHQFARATLAS
616	QSPTDFTFPNPL
617	HFAAWGGWVSLVH
618	HIQLSPFSQSWR
619	LTMPSDLQPVLW
620	FQPYDHPAEVSY
621	FDPFFWKYSPRD
622	FAPWDTASFMLG
623	FTYKNFFWLPEL
624	SATGAPWKMWVR
625	SLGWMLPFSPPF
626	SHAFTWPTYLQL
627	SHNWLPLWPLRP
628	SWLPYPWHVPSS
629	SWWTPWHVHSES
630	SWAQHLSLPPVL
631	SSSIFPPWLSFF
632	LNVPPSWFLSQR
633	LDITPFLSLTLP
634	LPHPVLHMGPLR
635	VSKQPYYMWNGN
636	NYTTYKSHFQDR
637	AIPNNQLGFPFK
638	NIENSTLATPLS
639	YPYDANHTRSPT
640	DPATNPGPHFPR
641	TLPSPLALLTVH
642	HPGSPFPPEHRP
643	TSHTDAPPARSP
644	MTPSSLSTLPWP
645	VLGQSGYLMPMR
646	QPIIITSPYLPS
647	TPKTMTQTYDFS

ES 2 722 924 T3

(continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
648	NSGTMQSASRAT
649	QAASRVENYMHR
650	HQHKPPPLTNNW
651	SNPWDSLLSVST
652	KTIEAHPPYYAS
653	EPDNWSLDFPRR
654	HQHKPPPLTNNW
655	GLWRALWRLLRSLWRLWKA
656	GLWRALWRALWRSWKLKRKV
657	GLWRALWRALRSLWKLKRKV
658	GLWRALWRGLRSLWKLKRKV
659	GLWRALWRGLRSLWKKKRKV
660	GLWRALWRALWRSWKLKWKV
661	GLWRALWRALWRSWKS KRKV
662	GLWRALWRALWRSWKKKRKV
663	GLWRALWRALWRSWKLKRKV
664	GLWRALWRLLRSLWRLWSQPKKKRKV
665	YARAARRAARR
666	PARAARRAARR
667	YPRAARRAARR
668	YRRAARRAARA
669	YGRAARRAARR
670	YAREARRAARR
671	YEREARRAARR
672	YKRAARRAARR
673	YARKARRAARR
674	YKRKARRAARR
675	YGRRARRAARR
676	YGRRARRRARR
677	YGRRRRRRRRR
678	YRRRRRRRRRR
679	GKINLKALAALAKKIL
680	GRKKRRQRRRPPQGRKKRRQRRRPPQGRKKRRQRRRPPQ
681	GEQIAQLIAGYIDIILKKKSK
682	AAVALLPAVLLALLAPRKKRRQRRRPPQ
683	AAVALLPAVLLALLAPRKKRRQRRRPPQC
684	RKKRRQRRRPPQCAAVALLPAVLLALLAP

ES 2 722 924 T3

(continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
685	RRRQRRKRGGDIMGEWGNEIFGAIAGFLG
686	RRRQRRKRGGDIMGEWGNEIFGAIAGFLG
687	YGRKKRRQRRRGYGRKKRRQRRRG
688	AAVALLPAVLLALLAPRRRRRR
689	RLWRALPRVLRLLRP
690	AAVALLPAVLLALLAPSGASGLDKRDYV
691	LLETLLKPFQCRICMRNFSTRQARRNHRRRHRR
692	AAVACRICMRNFSTRQARRNHRRRHRR
693	RQIKIWFQNRMRKWKDIMGEWGNEIFGAIAGFLG
694	SGRGKQGGKARAKAKTRSSRAGLQFPVGRVHLLRKG
695	SGRGKQGGKARAKAKTRSSRAGLQFPVGRVHLLRKG
696	KKDGGKRRKRSRKESYSVYVYKVLKQ
697	KGSKKAVTKAQKKDGKKRKRKRSRKESYSVYVYKVLKQ
698	KETWWETWWTEWSQPGRKKRRQRRRPPQ
699	RVIRWFQNKRSKDKK
700	LGLLLRHLRHHSNLLANI
701	KLWSAWPSLWSSLWKP
702	GLGSLLKKAGKLLKQPKSKRKV
703	FKQqQqQqQqQq
704	YRFK
705	YRFKYRFKYRLF
706	WRFKSKRKV
707	WRFKAAVALLPAVLLALLAP
708	WRFKWRFK
709	WRFKWRFKWRFK
710	KGSKKAVTKAQKKDGKKRKRKRSRKESYSVYVYKVLKQ
711	RGSRAVTRAQRDGRRRRRSRRESYSVYVYRVLQ
712	RVIRWFQNKRSKDKK
713	AAVALLPAVLLALLAPRKKRRQRRRPPQ
714	CWKKK
715	CWKKKKKKKK
716	CWKKKKKKKKKKKKKK
717	CWKKKKKKKKKKKKKKKKKK
718	KKKKKKKKKKKKKKKKKK
719	kkwkmrrGaGrrrrrrr
720	APWHLSSQYSRT
721	AAVALLPAVLLALLAKNNLKDGLF

ES 2 722 924 T3

(continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.

Seq ID NO	Seq ID NO
722	AAVALLPAVLLALLAKNNLKECGLY
723	AHALCLTERQIKIWFQNRRMKWKKEN
724	AHALCPPERQIKIWFQNRRMKWKKEN
725	AYALCLTERQIKIWFANRRMKWKKEN
726	GGVCPKILKKCRRDSDCPGACICRGNGYCGSGSD
727	GGVCPKILAACRRDSDCPGACICRGNGYCGSGSD
728	GGVCPAILKKCRRDSDCPGACICRGNGYCGSGSD
729	GGVCPKILAKCRRDSDCPGACICRGNGYCGSGSD
730	GGVCPKILKACRRDSDCPGACICRGNGYCGSGSD
731	GLPVCGETCVGGTCNTPGCKCSWPVCTRN
732	GLPVCGETCVGGTCNTPGCTCSWPKCTRN
733	GRCKTSIPPICFPD
734	RQIKIWFQNRRMKWKKTYADFIASGRTGRRNAI
735	GRKKRRQRRRPPQTYADFIASGRTGRRNAI
736	AGYLLGKINLKALAALAKKIL
737	AGYLLGKINLKALAALAKKILTYADFIASGRTGRRNAI
738	RRRRRRRRRRR
739	RRRRRRRRRRRRTYADFIASGRTGRRNAI
740	rrrrrrrrk
741	rRRRRRRRr
742	rRrRrRrRr
743	KCFQWQRNMRKVRGPPVSCIQR
744	kcfqwqrnmrvrgppvscikr
745	KLALKLALKALKAALKLAGC
746	KLULKLULKULKAULKLUGC
	En la que U es Aib (ácido $\alpha$ -aminoisobutírico)
747	GGGARKKAAKAARKKAAKAARKKAAKAARKKAAKA
748	GRKKRRQRRRPPQC
749	TRQARRNRRRRWRERQRGC
750	RRRRNRTRRNRRRVGRC
751	KMTRAQRRAAARRNRWTARGC
752	TRRQRTRRARRNRGC
753	RIKAERKMRNRRIAASKSRKRKLERIARGC
754	KRRIRRERNKMAAAKSRNRRRELTDTGC
755	WLRRIKAWLRRIKALNRQLGVAA
756	crkkrrqrrr
757	crrrrrrrr

(continuación)

Se utiliza el código de una sola letra. Los L-aminoácidos están en mayúsculas, los D-aminoácidos en minúsculas. Las repeticiones se escriben entre paréntesis.	
Seq ID NO	Seq ID NO
758	ckkkkkkkkk
759	GRKKRRQRRRPP
760	rrrrrrrr

Los siguientes ejemplos y dibujos ilustran la presente invención sin limitar, sin embargo, la misma.

### Breve descripción de los dibujos

5 **Figura 1:** *Visión general de las síntesis de dendrímeros de penetración celular.*

- A) Presentación esquemática del dendrímero que muestra los puntos de ramificación (lisina) y focales (cisteína).
- B) Estructura química del núcleo del dendrímero. Los puntos de ramificación de la lisina se muestran en naranja oscuro y el grupo sulfhidrilo de la cisteína que se refiere al entrelazamiento en rojo.
- C) Estructura esquemática de dCPP en un código de una letra ejemplificado por penetratina.

10 **Figura 2:** *Conjugación del mAb con dCPP.*

A) Descripción esquemática de la activación de anticuerpos por SMCC y posterior acoplamiento al dCPP. En la primera etapa, el mAb se activa como maleimida, que es atacada por el grupo sulfhidrilo libre del dCPP en la segunda etapa. El exceso de dCPP se elimina por filtración en gel.

15 B) Influencia del exceso de SMCC en la reacción de conjugación analizada por SDS-PAGE. La imagen se muestra en escala de grises inversa para mejorar el contraste.

**Figura 3:** *Unión de matuzumab y de los conjugados mAb-dCPP*

a A) células A431 y B) a la línea celular de control DU-145. La parte internalizada de la actividad se ilustra en la parte inferior de las barras en negro, la actividad unida a la membrana por la parte superior mostrada en gris. Por razones de claridad se omiten las barras de error.

20 **Figura 4:**

- A) Distribución en órganos y tejidos del anticuerpo etiquetado con <sup>131</sup>I, mAb-dPenetratina y mAb-dR9 96 horas después de la inyección en xenoinjertos de A431.
- B) Desarrollo dependiente del tiempo de la relación de tumor a sangre del anticuerpo desnudo y los inmunoconjugados.

25 **Figura 5:**

A) Imágenes escintigráficas planares de ratones desnudos con tumor A431 48 horas después de la inyección de mAb marcado con <sup>125</sup>I, mAb-dPenetratina y mAb-dR9. B) Como en la Figura 5A, excepto que la radioyodación se llevó a cabo con yodo 124 y que se registraron imágenes estáticas de PET.

**Figura 6:** *Posibles mecanismos para la unión a células objetivo por parte de los mAb-dCPP.*

30 A) Para los pequeños conjugados internalizados, principalmente con dCPP anfipáticos, se plantea la hipótesis de un mecanismo de acoplamiento y bloqueo. El anticuerpo se une a su antígeno, pero la internalización se altera, ya que la estructura transitoria necesaria para la captación no está formada por el dendrímero de CPP, pero el dCPP todavía se engancha en la superficie celular.

35 B) Mecanismo de internalización: el anticuerpo se une a la estructura objetivo en la superficie celular y luego el dCPP promueve la captación celular ya sea por translocación directa o endocitosis.

**Figura 7:** *Descripción esquemática de las estructuras de los dCPP sintetizados.*

**Figura 8:** *Análisis de transferencia Western de la expresión de EGFR por células A431 y DU-145.* Matuzumab se utilizó como anticuerpo primario. La IgG antihumana de cabra conjugada con peroxidasa de rábano picante sirvió como anticuerpo secundario.

40 **Figura 9:**

Imágenes escintigráficas planares de xenoinjertos de A431 inyectados con matuzumab marcado con  $^{125}\text{I}$ , mAb-dPenetratina y mAb-dR9. Las imágenes se registraron a las 1, 4, 24 y 48 horas después de la inyección.

**Figura 10: Ensayos de citotoxicidad con conjugados de anticuerpos de Penetratina**

A) Ensayo de citotoxicidad con células positivas para EGFR

5 B) Ensayo de citotoxicidad con células negativas para EGFR.

Las células se trataron durante 72 horas con diferentes concentraciones de un conjugado de toxina-anticuerpo-Penetratina (4 mer) (Herceptina-ADC-Penetratina) o un conjugado de toxina-anticuerpo sin Penetratina (Herceptina-ADC), respectivamente. Luego, se probó la viabilidad celular mediante incorporación de BrdU. Las tablas muestran las concentraciones molares de EC50.

10 **Figura 11: Captación celular de conjugados de anticuerpos de Penetratina**

Incubación de células A431 (células positivas para EGFR) con

A) Anticuerpo del EGFR nativo

B) Conjugado de Pen10 del anticuerpo de EGFR (4 mer) (Pen-10 = estructura parcial de Penetratina de 10 mer, un péptido de control que causa una internalización reducida)

15 C) Conjugado de Penetratina del anticuerpo de EGFR (4 mer)

Condiciones experimentales: Incubación durante 1 hora con una concentración de 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de los 3 anticuerpos, fijación de las células con PFA después de la incubación, tinción con anticuerpo anti-hulgG secundario marcado con fluorescencia (AlexaFluor-488), adquisición de imágenes con lente objetivo de 100x, microscopio de fluorescencia Keyence BioRevo BZ-9000

20 Barra: 20  $\mu\text{m}$

**Ejemplos**

**1. Materiales y Procedimientos**

**1.1 General.**

25 Todos los productos químicos se adquirieron a través de Sigma-Aldrich (Schnelldorf, Alemania) con la máxima pureza disponible, a menos que se indique lo contrario. Se adquirieron bloques de formación de aminoácidos protegidos con Fmoc a través de Bachem (Bubendorf, Suiza). El anticuerpo anti-EGFR Matuzumab (EMD72000) fue proporcionado por Merck KGaA (Darmstadt, Alemania) (véase también los documentos EP 0531472 B1, US 5.558.864, WO 2009/043490 A1). Los isótopos radioactivos de I, I 125 y I 131, se adquirieron a través de Perkin-Elmer (Rodgau, Alemania) y Eckert & Ziegler (Berlín, Alemania) para I 124.

30 **1.2 Síntesis de péptidos penetrantes de células dendríticas (dCPP).**

Las estructuras ramificadas de los CPP se obtuvieron mediante la generación manual de una resina de síntesis peptídica en fase sólida (SPPS), presentando cuatro grupos amino, aminas  $\alpha$  y  $\epsilon$  de lisinas, como puntos de ramificación, un residuo de alanina como espaciador y una cisteína como grupo focal para la entrelazamiento con el anticuerpo usando L- $\alpha$ -aminoácidos protegidos con 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). La secuencia deseada, K2KAC, se produjo en resina mediante la incubación posterior de 1,5 g de Amphisphere 40 RAM (0,4 mmol/g), se hinchó en diclorometano (DCM) y se lavó cuatro veces con dimetilformamida (DMF), con 4 eq. de Fmoc-Cys(Trt)-OH, 4 eq. de Fmoc-Ala-OH, 3 eq. de Fmoc-Lys(Fmoc)-OH y 6 eq. de Fmoc-Lys(Fmoc)-OH respectivamente. Para las etapas de acoplamiento (75 min) se agregaron cantidades iguales de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (HBTU) y 500  $\mu\text{l}$  de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA). Después de cada acoplamiento, la resina se lavó cinco veces con DMF y se escindió el Fmoc por incubación consecutiva con 10 ml (1 min) y 7 ml (10 min) de solución de piperidina al 25% (v/v) en DMF seguido de etapas de lavado con DMF (5x).

Esta resina seca (150 mg, para cada dCPP), que contiene la molécula central de cuatro ramas, se usó entonces en un sintetizador de péptidos completamente automatizado (Applied Biosystems 433 A, Carlsbad, CA, EE. UU.) con 10 eq. de bloques de construcción de aminoácidos protegidos con (Fmoc). Se utilizó HBTU/DIPEA en NMP como reactivo de acoplamiento. La eficiencia de desprotección de Fmoc se monitorizó a 301 nm. La escisión del soporte sólido se realizó con TFA/H<sub>2</sub>O/triisopropilsilano (95:2,5:2,5) durante 2 horas a temperatura ambiente. El péptido se precipitó con dietil éter frío y se granuló (4.000 rpm, 4°C, 5 min), se lavó con dietil éter, se secó al vacío y se sometió a purificación por HPLC preparativa (Waters, Eschborn, Alemania; XBridge BEH 130 PREP; columna C18, tamaño de poro de 5  $\mu\text{m}$ , 150 x 19 mm). Las fracciones que contienen el producto se identificaron utilizando HPLC-ESI-MS con tecnología Orbitrap (Exactive, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EE. UU.) equipada con un sistema de HPLC Agilent 1200 y una columna Hypersil Gold C18 (Thermo Fisher Scientific, Bonn, Alemania; 1,9  $\mu\text{m}$ , 200 x 2,1

mm), se agruparon y liofilizaron.

### 1.3 Conjugación de los dCPP con el anticuerpo monoclonal.

La conjugación se llevó a cabo utilizando el entrelazador heterobifuncional SMCC disponible comercialmente (Thermo Fisher Scientific, Bonn, Alemania). El entrelazamiento se realizó de acuerdo con el protocolo del fabricante.

5 En resumen, se agregaron 7, 15 y 30 equivalentes del entrelazador (15 mg/ml en DMF) a la solución de anticuerpo monoclonal (mAb) (1,5 mg/ml en PBS) y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. El exceso de entrelazador se eliminó utilizando columnas NAP-10 previamente equilibradas (PBS, pH 7,4) (GE Healthcare, Freiburg, Alemania). Las soluciones de mAb activadas con maleimida se concentraron hasta 1 mg/ml (determinación de la concentración usando la prueba de Bradford (Bradford, 1976)) utilizando filtros centrífugos Amicon Ultra de 0,5 ml de 100 k (Merck Millipore, Darmstadt, Alemania). Luego, el mAb activado con maleimida se incubó con 15 eq. de los ocho dCPP diferentes (20 mg/ml) a temperatura ambiente durante 45 min. Las reacciones con 15 eq. de SMCC en el primer acoplamiento dieron los mejores resultados, es decir, predominantemente una única unión de un dCPP al mAb. El exceso de dCPP y en parte el mAb no modificado se eliminaron mediante cromatografía de exclusión por tamaño usando un colector de FPLC equipado con una columna Superdex 200, 10/300 GL (GE Healthcare) y PBS como fase móvil. Las fracciones que contenían los conjugados anticuerpo-dCPP se identificaron mediante monitorización con UV ( $\lambda = 280$  nm), se agruparon y se concentraron hasta aproximadamente 0,1 mg/ml utilizando filtros centrífugos Amicon Ultra-15 de 30 k (Merck Millipore).

### 1.4 Transferencia Western.

20 Las células A431 y DU-145 se cultivaron hasta una confluencia del 80%. Las células se lavaron dos veces con 10 ml de PBS enfriado con hielo, pH 7,4, se rasparon y se centrifugaron (3 min, 1.000 rpm). El sedimento se lavó con 5 ml de PBS (3 min, 1.000 rpm) y se lisó mediante la adición de 2 ml de Triton X-100 al 1%, seguido de centrifugación (10 min, 2.700 rpm). El sobrenadante se cargó en un gel de poliacrilamida y se realizó SDS-PAGE. Las proteínas se transfirieron del gel a una membrana de nitrocelulosa utilizando un Mini Trans-Blotter (100 V durante 90 min). Los sitios de unión no específicos se bloquearon con un 5% de leche en polvo sin grasa en regulador TBST (1 h, RT). Se utilizó matuzumab (anticuerpo anti-EGFR; dilución 1:1.000) como anticuerpo primario y se incubó con la membrana durante la noche a 4°C. Después del lavado en TBST, la membrana de nitrocelulosa se incubó con anticuerpo policlonal de cabra conjugado con peroxidasa de rábano picante anti-IgG humana (Thermo Fisher Scientific, Bonn, Alemania, dilución 1:1.000) en un regulador de bloqueo a temperatura ambiente durante 60 min. La unión del anticuerpo se determinó utilizando un sistema de detección de quimioluminiscencia mejorado (Western Lightening Plus ECL, Perkin-Elmer) de acuerdo con el protocolo del fabricante y las exposiciones se registraron en Hyperfilms (10 s a 3 min).

### 1.5 Radiomarcación.

35 Se usó una versión modificada del procedimiento establecido de cloramina-T (Hunter & Greenwood, 1962) que empleaba [ $^{125}$ I]-Nal o [ $^{131}$ I]-Nal para introducir el yodo radiactivo en las cadenas laterales de tirosina al azar del conjugado mAb-dCPP. En resumen, se mezclaron 30  $\mu$ l de los conjugados (0,1 mg/ml) con 20  $\mu$ l de regulador de fosfato (0,25 M, pH 7,5). Se añadió una solución que contenía 1-30 MBq de [ $^{125}$ I]-Nal o [ $^{131}$ I]-Nal en NaOH 10  $\mu$ M y la reacción de marcación se inició mediante la adición de una solución acuosa de cloramina-T (10 mM, 5  $\mu$ l). Después de 30 s, la reacción de marcación se detuvo añadiendo una solución acuosa saturada de metionina (10  $\mu$ l). La mezcla de reacción de marcación se pasó sobre una columna de intercambio de regulador equilibrado con PBS (NAP-10, GE Healthcare) y se recogieron fracciones de 300  $\mu$ l. Se transfirieron 5  $\mu$ l de cada fracción a un nuevo vial y se analizaron para detectar radiación y utilizando un contador y (LB 2111, Berthold Technologies, Bad Wildbad, Alemania). Las fracciones 4-6 usualmente contenían el agente inmunorreactivo marcado radioactivamente y se agruparon. Para los experimentos *in vivo*, el volumen se redujo a 100  $\mu$ l al vacío, y para los experimentos de unión celular, la solución se usó tal como estaba.

### 45 1.6 Ensayos de unión y captación celular.

Para los experimentos de unión, aproximadamente  $5 \times 10^5$  células de la línea celular A431 positiva para EGFR o la línea celular DU-145 de control negativa para EGFR, se sembraron en placas de seis pozos y se cultivaron en 3 ml/pozo de RPMI-1640 (con suero de ternera fetal al 10% - FCS) a 37°C en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5%. Después de 24 h, el medio se reemplazó con 1 ml de medio fresco (sin FCS) que contenía  $0,8-1,2 \times 10^6$  cpm de conjugado mAb-dCPP marcado con  $^{125}$ I y se incubó durante 60, 150 o 240 min a 37°C. Después de la incubación, se retiró el medio y las células se lavaron tres veces con 1 ml de PBS enfriado con hielo para eliminar los conjugados de mAb-dCPP radiomarcados no unidos. Para determinar la actividad unida a la membrana, cada pozo se incubó con 1 ml de regulador de glicina (glicina-HCl 50 mM, pH 2,2) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las células se lavaron nuevamente con PBS y posteriormente se lisaron utilizando 0,5 ml de solución de hidróxido de sodio 0,3 mM. La radioactividad de la fracción unida a la membrana (lavada con glicina) y la fracción internalizada (lisis con hidróxido de sodio) se midió utilizando un contador y (LB 951G, Berthold Technologies). La radioactividad se calculó como el porcentaje de dosis aplicada por  $10^6$  células.

### 55 1.7 Experimentos *in vivo*.



Todos los experimentos con animales se llevaron a cabo de conformidad con las leyes de protección animal alemanas y europeas.

### 1.8 Estudios de biodistribución.

5 Se administraron por vía intravenosa cantidades de radioactividad de aproximadamente 1 MBq de mAb-dCPP marcados con  $^{131}\text{I}$  en PBS a ratones desnudos BALB/c hembra de seis semanas de edad, inmunodeprimidos, que tienen tumores A431 (Charles Rivéase, Sulzfeld, Alemania). Después de 1, 4, 24 y 48 h, los ratones ( $n = 3$ ; 18-22 g) se sacrificaron y se recogieron muestras seleccionadas de tejido/sangre (corazón, pulmón, bazo, hígado, riñón, músculo, intestino, cerebro y tumor), se drenó la sangre, se pesó y se determinó la radioactividad mediante un contador  $\gamma$  (LB 951G, Berthold Technologies). Se calculó el porcentaje de dosis inyectada por gramo de tejido (% de ID/g).

### 1.9 Imágenes de pequeños animales.

15 Los estudios de escintigrafía planar se realizaron con ratones hembra desnudos BALB/c (Charles Rivéase, Sulzfeld, Alemania), portadores de tumores A431 trasplantados subcutáneamente. Se inyectó por vía subcutánea una suspensión celular de  $5 \times 10^6$  células en 100  $\mu\text{l}$  de OPTI-MEM (Life Technologies, Darmstadt, Alemania) en la pata trasera de los animales y los tumores se hicieron crecer hasta un tamaño de 1,0  $\text{cm}^3$  en 10-12 días. Se inyectaron conjugados de m12b-dCPP marcados con  $^{125}\text{I}$  (7-10 MBq) en la vena de la cola de los animales y se registraron imágenes escintigráficas planas, mientras que los ratones se anestesiaron con sevoflurano al 3-4% (Abbott, Wiesbaden, Alemania), en puntos de tiempo definidos utilizando un formador de imágenes  $\gamma$  (Biospace Lab, París, Francia).

20 *Las imágenes de PET de animales pequeños* se llevaron a cabo utilizando ratones hembra desnudos BALB/c (Charles River) con tumores A431 xenoinjertados. Se inyectó una suspensión de  $5 \times 10^6$  células A431 en 100  $\mu\text{l}$  de OPTI-MEM (Life Technologies) por vía subcutánea en la pata trasera de los ratones. Los tumores se hicieron crecer hasta un tamaño de 0,5 a 0,7  $\text{cm}^3$  en 11 días. Se realizaron tomografías PET de ratones anestesiados (sevoflurano al 3-4%, Abbott) en posición prono usando un sistema Inveon microPET (Siemens, Knoxville, TN, EE. UU.). Se inyectaron por vía intravenosa conjugados de mAb-CPP marcados con  $^{124}\text{I}$  (10-12 MBq en 100  $\mu\text{l}$  de PBS) y se adquirieron imágenes estáticas después de 4, 24 y 48 h. Las reconstrucciones y los análisis de los datos de las imágenes se llevaron a cabo utilizando el software Inveon Research Workplace (Siemens, Knoxville, TN, EE. UU.).

## 2. Resultados

### 2.1 Síntesis de dendrímeros de péptidos que penetran en las células.

30 En la primera etapa, el núcleo del dendrímero se sintetizó utilizando síntesis de péptidos en fase sólida basada en Fmoc (SPPS). Un residuo de cisteína como grupo sulfhidrilo ortogonal y químicamente direccionable para el entrelazamiento se acopló a través de su grupo carboxilo sobre el soporte sólido (Figura 1A), seguido de un residuo de alanina, que sirvió como enlazador. En la siguiente etapa, los puntos de ramificación se acoplaron a la resina. Debido a sus grupos amino  $\alpha$  y  $\epsilon$ , la lisina califica para cumplir esta tarea (Tam, 1988). Mediante la desprotección simultánea de ambos grupos amino se generan dos posiciones de acoplamiento para el siguiente aminoácido durante SPPS. En la etapa final de la síntesis del péptido central, se acopla un residuo de lisina adicional y se obtiene una resina tetravalente, es decir, se obtendrán dendrímeros con cuatro ramificaciones (Figura 1B). Esta resina que contiene el péptido central se usó como un almacén en SPPS para la generación de ocho péptidos dendríticos tetravalentes diferentes que penetran en las células (Tabla 2). Después de la escisión del soporte sólido y la desprotección de la cadena lateral, los dendrímeros se obtuvieron como amidas en el extremo terminal C para una mayor estabilidad y sus identidades se demostraron mediante espectrometría de masas de alta resolución (Tabla 2). Las estructuras de los dCPP generados se ejemplifican mediante la penetrina tetravalente dendrítica (Figura 1C). En la Figura 7 se puede encontrar una descripción general de las estructuras esquemáticas de los dCPP sintetizados.

45 **Tabla 2.** dCPP sintetizados, secuencias, peso molecular y referencias.

dCPP	Secuencia Monómero	del $P_m$ calculado dCPP [Da]	de $(M+H)^+$ Observado [Da]	Referencia
dPenetratina	RQIKIWFQNRMKWKK	9486	9487	Dupont et al., 2011
dTAT (47-60)	YGRKKRRQRRPPQ	8029	8030	Vives et al., 1997
dPreS2-TLM	PLSSIFSRIGDP	5656	5657	Oess et al., 2000

(continuación)

dCPP	Secuencia del Monómero	P <sub>m</sub> calculado de dCPP [Da]	de (M+H) <sup>+</sup> Observado [Da]	Referencia
dR9	RRRRRRRRR	6197	6198	Mitchell et al., 2000
dMTS	AAVALLPAVLLALLAP	6565	6566	Kersemans et al., 2008
dSynB1	RGGRLSYSRRRFSTSTGR	8901	8902	Rousselle et al., 2000
dpVEC	LLIILRRRIRKQAHASK	9338	9340	Elmqvist et al., 2001
dNLS	PKKKRKV	4035	4036	Kalderon et al., 1984

Abreviaturas:

Prefijo d: dendrítico;

CPP: péptido de penetración celular;

TAT: activador de transcripción trans derivado del virus de inmunodeficiencia humana;

preS2-TLM: motive de translocación derivado del dominio preS2 del virus de la hepatitis B;

MTS: señal de translocación de membrana;

SynB1: CPP derivado de protegrina 1 porcina sintética;

pVEC: CPP derivado de cadherina endotelial vascular;

NLS: señal de localización nuclear.

## 2.2 Conjugación de los dCPP con un anticuerpo monoclonal.

5 El anticuerpo monoclonal humanizado, matuzumab, específico para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (EMD72000, Merck, véase también los documentos EP 0 531 472 B1, US 5.558.864, WO 2009/043490 A1) se usó en experimentos de conjugación. El entrelazamiento de los dCPP individuales se llevó a cabo empleando el entrelazador heterobifuncional SMCC (Figura 2A). Para determinar, la relación óptima de entrelazador a anticuerpo, el mAb se incubó con 7, 15 o 30 equivalentes de SMCC. Los grupos amino del mAb atacaron el éster activado de SMCC, dando como resultado el anticuerpo activado con maleimida. El exceso de entrelazador se eliminó mediante cromatografía de exclusión por tamaño utilizando columnas de intercambio de regulador. Posteriormente, el experimento de conjugación se llevó a cabo utilizando el mAb activado con maleimida y un exceso de 15 veces del dCPP correspondiente para permitir un acoplamiento eficaz entre el mAb-maleimida y el grupo sulfhidrilo del dCPP. Como ejemplo, la reacción se muestra para penetratina dendrítica, tetravalente (dPenetratina, Figura 2B). Quince equivalentes de SMCC en la primera reacción resultaron ideales para el acoplamiento 1:1 deseado o menos del mAb al dCPP.

## 2.3 Transferencia Western.

Para probar la unión de los inmunoconjugados a células que expresan EGFR, la expresión del antígeno objetivo se validó mediante transferencia Western. Por lo tanto, se prepararon los lisados de células enteras de la línea celular A431 de carcinoma epidermoide humano positivo para EGFR y la línea celular DU-145 de carcinoma prostático humano negativo para EGFR y usaron en el análisis de transferencia Western. La unión del anticuerpo matuzumab dirigido al EGFR se visualizó mediante un anticuerpo anti-IgG humano de cabra conjugado con HRP. La transferencia western (Figura 8) reveló que matuzumab se une exclusivamente a A431, donde es visible una banda clara a aproximadamente 130 kDa, que está en buena concordancia con el peso molecular de EGFR (132 kDa). No se observó unión del mAb a la línea celular de control DU-145.

## 2.4 Unión de células y experimentos de internalización.

El anticuerpo y los conjugados se marcaron con yodo 125 en una cadena lateral de tirosina aleatoria usando cloramina-T y [<sup>125</sup>I]-NaI, tal como se describe en la sección de procedimientos. El anticuerpo marcado y los ocho inmunoconjugados se agregaron respectivamente al medio de cultivo celular y se incubaron con la línea celular A431 positiva para EGFR durante 60, 150 o 240 min. Los experimentos de control se llevaron a cabo de acuerdo con la línea celular DU-145 negativa para EGFR. Para poder distinguir entre la actividad unida a la membrana y la actividad internalizada, las células se lavaron con regulador de glicina (pH 2,2) primero para eliminar la actividad unida a la membrana. En la segunda etapa, las células se lisaron y se midió la actividad internalizada. La medición reveló que el  $22 \pm 0,2\%$  de la dosis aplicada del matuzumab no modificado radiomarcado se unió a las células A431 positivas para EGFR (Figura 3A), mientras que no se observó unión para la línea celular DU-145 de control. Además, solo una pequeña parte de la actividad se internalizó en las células positivas para EGFR (3%, Figura 3A, parte negra de la columna). Para el anticuerpo, si se modificó con dendrímeros peptídicos de penetración celular, estos valores fueron en general más altos y la unión de la dosis aplicada a las células varió de  $47 \pm 0,5\%$  (mAb-dSynB1) a  $92 \pm 1,2\%$  (mAb-dR9). Las tasas de internalización también fueron mayores, con un máximo de  $38 \pm 0,9\%$  (mAb-dR9) y un mínimo de  $9 \pm 0,7\%$  (mAb-dSynB1). La unión de los inmunoconjugados a la línea celular de control (Figura 3B) fue baja (<10%) a moderada ( $16 \pm 1,1\%$  para mAb-dTAT,  $14 \pm 0,6\%$  para mAb-dR9 y  $13 \pm 0,6\%$  para mAb-dNLS). Los resultados detallados se visualizan en la Figura 3.

Además, la Figura 10 muestra que un anticuerpo conjugado con toxina además conjugado con Penetratina (4 mer) exhibe una mayor toxicidad celular en comparación con el anticuerpo conjugado con toxina sin Penetratina (Figura 10A).

Además, la Figura 11 muestra los resultados de imágenes de fluorescencia que muestran la captación celular de conjugados de anticuerpos de Penetratina en células A431. Como se puede observar, el conjugado de anticuerpo Penetratina (4 mer) de EGFR se internaliza en células A431 (Figura 11C), mientras que el anticuerpo de EGFR nativo no se internaliza (Figura 11A) y el conjugado con Pen10 (4 mer), el péptido de control, se sabe que causa tasas de internalización más bajas, muestra solo una internalización reducida (Figura 11B).

## 2.5 Estudios de biodistribución.

Los dos inmunoconjugados más prometedores, basados en los experimentos de unión e internalización celular, se eligieron para estudios de biodistribución. Estos dos fueron mAb-dPenetratina y mAb-dR9. Aunque el mAb-R9 fue más inespecífico,  $14 \pm 0,6\%$  de unión a la línea celular de control, que otros conjugados, tuvo el mayor valor de unión de los ocho conjugados diferentes ( $92 \pm 1,2\%$  de unión). El inmunoconjugado de matuzumab y la penetratina dendrítica mostró una buena unión a las células A431 ( $68 \pm 0,9\%$  de unión) y una baja afinidad por la línea celular de control (máximo  $5 \pm 0,2\%$ ). Como control, se utilizó el anticuerpo no modificado. Los tres compuestos se marcaron con yodo 131 y se inyectaron en ratones portadores de tumores A431. En diferentes puntos de tiempo, los ratones se sacrificaron, se diseccionaron y los órganos se examinaron para determinar la captación de radiactividad. Esto se ejemplifica en la Figura 4A, donde se muestra la biodistribución después de 96 horas. En este momento, las diferencias entre el anticuerpo modificado con dCPP y el tipo silvestre se hicieron más obvias. La unión al tumor fue alta para los tres compuestos ( $8,9 \pm 0,2\%$  para mAb-dR9,  $8,7 \pm 0,3\%$  para mAb y  $6,2 \pm 0,2\%$  para mAb-dPenetratina), mientras que la unión a otros órganos es inferior al 1,7%, excepto para los mAb no modificados. Allí, se observaron valores altos de  $2,0 \pm 0,1\%$ ,  $2,6 \pm 0,4\%$  y  $5,1 \pm 0,2\%$  para los riñones, el corazón y el pulmón, respectivamente. De manera más significativa, la sangre contenía  $7,1 \pm 0,8\%$  de la dosis inyectada para el mAb no modificado; para mAb-dPenetratina y mAb-dR9 la sangre contenía  $3,1 \pm 0,2\%$  y  $3,3 \pm 0,6\%$  respectivamente, dando como resultado relaciones favorables de tumor a sangre para los conjugados. Como se muestra en la Figura 4B, dentro de las primeras cuatro horas después de la administración del anticuerpo y los inmunoconjugados, se observaron valores similares para las relaciones de tumor a sangre. Sin embargo, después de 24 h hubo una diferencia significativa entre los conjugados y el anticuerpo no modificado para esta relación, que fue incluso mayor después de 48 h. Durante el transcurso completo del período de examen de 96 h, la relación de tumor a sangre alcanzó un valor de 2,7 para mAb-dR9 y 2,0 para mAb-dPenetratina, mientras que el anticuerpo no modificado no superó 1,3.

## 2.6 Experimentos con imagenología de pequeños animales.

En el primer conjunto de experimentos, se registraron imágenes escintigráficas planas de ratones atómicos desnudos, con tumores A431 xenoinjertados en la extremidad posterior superior. El anticuerpo y los inmunoconjugados mAb-dR9 y mAb-dPenetratina se marcaron con yodo 125. Luego, los compuestos radiactivos se administraron por vía intravenosa en roedores individuales, para registrar imágenes planas después de 1, 4, 24 y 48 h (Figura 9). Después de 48 h (Figura 5A), las diferencias entre el anticuerpo no modificado y el conjugado se hicieron evidentes. En todos los ratones se observó una alta acumulación de los diferentes radiofármacos en el sitio del tumor de la extremidad posterior superior. Una cantidad significativa de la dosis aplicada todavía estaba en circulación para el anticuerpo no modificado, mientras que casi no se observó para los conjugados de mAb-dPenetratina y mAb-dR9.

En la segunda configuración experimental, el anticuerpo y sus conjugados se radiomarcaron con el emisor de positrones yodo 124 como se describe en la sección de materiales y procedimientos. Nuevamente, estos radiofármacos se administraron por vía intravenosa en xenoinjertos de ratones desnudos A431 individuales y se

registraron imágenes estáticas de PET. Como se observó para las imágenes con  $^{125}\text{I}$  planas, las imágenes de PET mostraron que los conjugados tenían una eliminación más rápida de la sangre que el anticuerpo no modificado. Además, se observó una acumulación de radiactividad en el tracto urinario para mAb y mAb-dPenetratina. Para los tres radiofármacos examinados, se encontró una cantidad significativa de la dosis aplicada en la tiroides, y el anticuerpo no conjugado mostró el valor más alto.

## Referencias

- Ausubel, F.M. et al. (2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley & Sons, Hoboken, NJ, EE. UU.
- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 7 de mayo de 1976; 72: 248-254.
- 10 Carter P. Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. *Nat Rev Cancer.* Nov de 2001; 1(2): 118-129.
- Cornelissen B, Hu M, McLarty K, Costantini D, Reilly RM. Cellular penetration and nuclear importation properties of  $^{111}\text{In}$ -labeled and  $^{123}\text{I}$ -labeled HIV-1 tat peptide immunoconjugates in BT-474 human breast cancer cells. *Nucl Med Biol.* Enero de 2007; 34(1): 37-46.
- 15 Deshayes S, Plenat T, Charnet P, Divita G, Molle G, Heitz F. Formation of transmembrane ionic channels of primary amphipathic cell-penetrating peptides. Consequences on the mechanism of cell penetration. *Biochim Biophys Acta.* Nov de 2006; 1758(11): 1846-1851.
- Dupont E, Prochiantz A, Joliot A. Penetratina story: an overview. *Methods Mol Biol.* 2011; 683:21-29.
- 20 Elmquist A, Lindgren M, Bartfai T, Langel U. VE-cadherin-derived cell-penetrating peptide, pVEC, with carrier functions. *Exp Cell Res.* 1 de Oct 2001; 269(2): 237-244.
- Farkas P, Korcová J, Kronek J, Bystricky S. Preparation of synthetic polyoxazoline based carrier and *Vibrio cholerae* O-specific polysaccharide conjugate vaccine. *Eur J Med Chem.* Feb de 2010; 45(2): 795-9.
- Fonseca SB, Pereira MP, Kelley SO. Recent advances in the use of cell-penetrating peptides for medical and biological applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 30 de Sep de 2009; 61(11): 953-964.
- 25 Gautam A, Singh H, Tyagi A, Chaudhary K, Kumar R, Kapoor P, Raghava GP. CPPsite: a curated database of cell penetrating peptides. *Database (Oxford).* / de marzo de 2012; 2012:bas015. Impreso en 2012.
- Howl J, Nicholl ID, Jones S. The many futures for cell-penetrating peptides: how soon is now? *Biochem Soc Trans.* Agosto de 2007; 35(Pt 4): 767-769.
- 30 Hu M, Chen P, Wang J, Chan C, Scollard DA, Reilly RM. Site-specific conjugation of HIV-1 tat peptides to IgG: a potential route to construct radioimmunoconjugates for targeting intracellular and nuclear epitopes in cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Marzo de 2006; 33(3): 301-310.
- Hu M, Chen P, Wang J, Scollard DA, Vallis KA, Reilly RM.  $^{123}\text{I}$ -labeled HIV-1 tat peptide radioimmunoconjugates are imported into the nucleus of human breast cancer cells and functionally interact in vitro and in vivo with the cyclin-dependent kinase inhibitor, p21(WAF-1/Cip-1). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 35 Marzo de 2007; 34(3): 368-377.
- Hunter WM, Greenwood FC. Preparation of iodine-131 labelled human growth hormone of high specific activity. *Nature.* 5 de mayo de 1962; 194: 495-496.
- 40 Jain M, Chauhan SC, Singh AP, Venkatraman G, Colcher D, Batra SK. Penetratina improves tumor retention of single-chain antibodies: a novel step toward optimization of radioimmunotherapy of solid tumors. *Cancer Res.* 1 de sep. de 2005; 65(17): 7840-7846.
- Jay JI, Lai BE, Myszkowski DG, Mahalingam A, Langheinrich K, Katz DF, Kiser PF. Multivalent benzoboroxole functionalized polymers as gp120 glycan targeted microbicide entry inhibitors. *Mol Pharm.* 1 de Feb de 2010; 7(1): 116-29.
- 45 Jeger S, Zimmermann K, Blanc A, Grünberg J, Honer M, Hunziker P, Struthers H, Schibli R. Site-specific and stoichiometric modification of antibodies by bacterial transglutaminase. *Angew Chem Int Ed Engl.* 17 de Dic de 2010; 49(51): 9995-7.
- Kalderon D, Roberts BL, Richardson WD, Smith AE. A short amino acid sequence able to specify nuclear location. *Cell.* Diciembre de 1984; 39(3 Pt 2): 499-509.

- Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol.* 1 de Oct 1 de 2001; 19(19): 3918-3928.
- 5 Kersemans V, Kersemans K, Cornelissen B. Cell penetrating peptides for in vivo molecular imaging applications. *Curr Pharm Des.* 2008; 14(24): 2415-2447.
- Khandare J, Calderón M, Dagia NM, Haag R. Multifunctional dendritic polymers in nanomedicine: opportunities and challenges. *Chem Soc Rev.* 2012; 41(7): 2824-48. Revisión.
- Madani F, Lindberg S, Langel U, Futaki S, Graslund A. Mechanisms of cellular uptake of cell-penetrating peptides. *JBiophys.* 2011; 2011: 414729.
- 10 Mammen M, Choi S-K, Whitesides GM. Polyvalent interactions in biological systems: Implications for design and use of multivalent ligands and inhibitors. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998; 37: 2754-2794. Revisión.
- Mitchell DJ, Kim DT, Steinman L, Fathman CG, Rothbard JB. Poliarginina enters cells more efficiently than other polycationic homopolymers. *JPept Res.* Nov de 2000; 56(5): 318-325.
- 15 Oess S, Hildt E. Novel cell permeable motif derived from the PreS2-domain of hepatitis-B virus surface antigens. *Gene Ther.* Mayo de 2000; 7(9): 750-758.
- Oldham RK, Dillman RO. Monoclonal antibodies in cancer therapy: 25 years of progress. *J Clin Oncol.* 10 de abril de 2008; 26(11): 1774-1777.
- Pouget JP, Navarro-Teulon I, Bardies M, et al. Clinical radioimmunotherapy--the role of radiobiology. *Nat Rev Clin Oncol.* Diciembre de 2011; 8(12): 720-734.
- 20 Rousselle C, Clair P, Lefauconnier JM, Kaczorek M, Scherrmann JM, Temsamani J. New advances in the transport of doxorubicin through the blood-brain barrier by a peptide vector-mediated strategy. *Mol Pharmacol.* Abril de 2000; 57(4): 679-686.
- Sarko D, Beijer B, Garcia Boy R, Nothelfer EM, Leotta K, Eisenhut M, Altmann A, Haberkorn U, Mier W. The pharmacokinetics of cell-penetrating peptides. *Mol Pharm.* 6 de diciembre de 2010; 7(6): 2224-31.
- 25 Sarko D, Eisenhut M, Haberkorn U, Mier W. Bifunctional chelators in the design and application of radiopharmaceuticals for oncological diseases. *Curr Med Chem.* 2012; 19(17): 2667-88. Revisión.
- Singh D, Bisdan SK, Kawamura K, Garipey J. Peptide-based intracellular shuttle able to facilitate gene transfer in mammalian cells. *Bioconj Chem* 1999; 10(5): 745-54.
- 30 Smith-Jones PM, Vallabhajosula S, Navarro V, Bastidas D, Goldsmith SJ, Bander NH. Radiolabeled monoclonal antibodies specific to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen: preclinical studies in nude mice bearing LNCaP human prostate tumor. *J Nucl Med.* Abril de 2003; 44(4): 610-617.
- Song H, Sgouros G. Radioimmunotherapy of solid tumors: searching for the right target. *Curr Drug Deliv.* Enero de 2011; 8(1): 26-44.
- 35 Tam JP. Synthetic peptide vaccine design: synthesis and properties of a high-density multiple antigenic peptide system. *Proc Natl Acad Sci USA.* Agosto de 1988; 85(15): 5409-5413.
- Trabulo S, Cardoso AL, Mano M, De Lima MCP. Cell-Penetrating Peptides-Mechanisms of Cellular Uptake and Generation of Delivery Systems. *Pharmaceuticals.* 2010; 3(4): 961-993.
- 40 Vives E, Brodin P, Lebleu B. A truncated HIV-1 Tat protein basic domain rapidly translocates through the plasma membrane and accumulates in the cell nucleus. *J Biol Chem.* 20 de junio de 1997; 272(25): 16010-16017.
- Waldmann TA. Immunotherapy: past, present and future. *Nat Med.* Marzo de 2003; 9(3): 269-277.
- Wangler C, Moldenhauer G, Eisenhut M, Haberkorn U, Mier W. Antibody-dendrimer conjugates: the number, not the size of the dendrimers, determines the immunoreactivity. *Bioconj Chem.* Abril de 2008; 19(4): 813-820.
- 45 Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 15 de mayo de 2002; 20(10): 2453-2463.

Xie J, Schultz PG. A chemical toolkit for proteins--an expanded genetic code. Nat Rev Mol Cell Biol. Oct de 2006; 7(10): 775-82.

**Listado de secuencias**

- <110> Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
- 5 <120> Conjugados de proteínas y péptidos multivalentes que penetran en las células
- <130> U30478WO
- <150> US 61/733.619
- <151> 2012-12-05
- <160> 760
- 10 <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- <211> 16
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- 15 <220>
- <223> Penetratina
- <400> 1
- |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Gln | Ile | Lys | Ile | Trp | Phe | Gln | Asn | Arg | Arg | Met | Lys | Trp | Lys | Lys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
- <210> 2
- 20 <211> 14
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- <223> CPP
- <400> 2
- |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | Gly | Arg | Lys | Lys | Arg | Arg | Gln | Arg | Arg | Arg | Pro | Pro | Gln |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     |
- <210> 3
- <211> 12
- <212> PRT
- 30 <213> Secuencia Artificial
- <220>
- <223> CPP
- <400> 3
- |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Pro | Leu | Ser | Ser | Ile | Phe | Ser | Arg | Ile | Gly | Asp | Pro |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |
- 35 <210> 4

<211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 5 <223> CPP de poliarginina (R9)  
 <400> 4  
                           Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
                           1  5  
 <210> 5  
 <211> 16  
 10 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Señal de translocación de membrana MTS  
 <400> 5  
                   Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro  
 15                  1  5  10  15  
 <210> 6  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 20 <220>  
 <223> CPP derivado de protegrina 1 porcina sintética  
 <400> 6  
                   Arg Gly Gly Arg Leu Ser Tyr Ser Arg Arg Arg Phe Ser Thr Ser Thr  
                   1  5  10  15  
                   Gly Arg  
 <210> 7  
 25 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP derivado de cadherina endotelial vascular  
 30 <400> 7  
                   Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His  
                   1  5  10  15  
                   Ser Lys

ES 2 722 924 T3

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<223> Señal de localización nuclear NLS

<400> 8

Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val  
1 5

<210> 9

10 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

15 <400> 9

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg  
1 5

<210> 10

<211> 13

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 10

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

25 <210> 11

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <223> CPP derivado de calcitonina

<400> 11

Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Phe Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln  
1 5 10 15

Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro  
20



ES 2 722 924 T3

<210> 12  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 5 <220>  
 <223> NLS  
 <400> 12  
  

Val	Gln	Arg	Lys	Arg	Gln	Lys	Leu	Met	Pro
1				5					10

  
 <210> 13  
 10 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> NLS  
 15 <400> 13  
  

Ser	Lys	Lys	Lys	Lys	Thr	Lys	Val
1				5			

  
 <210> 14  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 20 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> NLS  
 <400> 14  
  

Gly	Arg	Lys	Arg	Lys	Lys	Arg	Thr
1				5			

  
 25 <210> 15  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 30 <223> CPP polibásico  
 <400> 15  
  

Arg	Arg	Arg	Glu	Arg	Arg	Ala	Glu	Lys
1				5				

  
 <210> 16  
 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP polibásico

5 <400> 16

Lys Cys Pro Ser Arg Arg Pro Lys Arg  
1 5

<210> 17

<211> 6

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Dominio repetitivo del extremo terminal N de gamma-zeína de maíz

<400> 17

Val Arg Leu Pro Pro Pro  
1 5

15 <210> 18

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> Dominio repetitivo del extremo terminal N de gamma-zeína de maíz

<400> 18

Val His Leu Pro Pro Pro  
1 5

<210> 19

<211> 6

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Dominio repetitivo del extremo terminal N de gamma-zeína de maíz

<400> 19

Val Lys Leu Pro Pro Pro  
1 5

30

<210> 20

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

ES 2 722 924 T3

<220>

<223> Péptido de la secuencia de fusión de gp41

<400> 20

Ala Val Gly Ala Ile Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala  
1 5 10 15

Gly

5 <210> 21

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> SSHR

<400> 21

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

<210> 22

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> pVEC

<400> 22

Ile Ala Ala Arg Ile Lys Leu Arg Ser Arg Gln His Ile Lys Leu Arg  
1 5 10 15

20 His Leu

<210> 23

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> Vpr

<400> 23

Asp Thr Trp Pro Gly Val Glu Ala Leu Ile Arg Ile Leu Gln Gln Leu  
1 5 10 15

Leu Phe Ile His Phe Arg Ile Gly Cys Gln His  
20 25

<210> 24

ES 2 722 924 T3

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> VP22

<400> 24

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

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

Val Asp

<210> 25

10 <211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> secuencia de fusión de gp41

15 <400> 25

Gly Ala Leu Phe Leu Gly Trp Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly  
1 5 10 15

Ala

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cadena ligera de Ig(v) de Caiman crocodylus

<400> 26

Met Gly Leu Gly Leu His Leu Leu Val Leu Ala Ala Ala Leu Gln Gly  
1 5 10 15

Ala

25 <210> 27

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP de glicoproteína env de pestivirus

<400> 27

Arg Gln Gly Ala Ala Arg Val Thr Ser Trp Leu Gly Arg Gln Leu Arg  
1 5 10 15

Ile Ala Gly Lys Arg Leu Glu Gly Arg Ser Lys  
20 25

<210> 28

5 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP de proteína priónica

10 <400> 28

Met Ala Asn Leu Gly Tyr Trp Leu Leu Ala Leu Phe Val Thr Met Trp  
1 5 10 15

Thr Asp Val Gly Leu Cys Lys Lys Arg Pro Lys Pro  
20 25

<210> 29

<211> 16

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Levadura PRP6 (129-144)

<400> 29

Thr Arg Arg Asn Lys Arg Asn Arg Ile Gln Glu Gln Leu Asn Arg Lys  
1 5 10 15

20 <210> 30

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Phi21 N (12-29)

<400> 30

Thr Ala Lys Thr Arg Tyr Lys Ala Arg Arg Ala Glu Leu Ile Ala Glu  
1 5 10 15

Arg Arg

<210> 31

ES 2 722 924 T3

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> Delta N (1-22)

<400> 31

Met Asp Ala Gln Thr Arg Arg Arg Glu Arg Arg Ala Glu Lys Gln Ala  
1 5 10 15

Gln Trp Lys Ala Ala Asn  
20

<210> 32

<211> 15

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Recubrimiento de FHV (35-49)

<400> 32

15 Arg Arg Arg Arg Asn Arg Thr Arg Arg Asn Arg Arg Arg Val Arg  
1 5 10 15

<210> 33

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Gag de BMV (7-25)

<400> 33

Lys Met Thr Arg Ala Gln Arg Arg Ala Ala Ala Arg Arg Asn Arg Trp  
1 5 10 15

Thr Ala Arg

<210> 34

25 <211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Rex de HTLV-II (4-16)

30 <400> 34

ES 2 722 924 T3

Thr Arg Arg Gln Arg Thr Arg Arg Ala Arg Arg Asn Arg  
 1 5 10

<210> 35

<211> 12

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Rev de HIV-1 (9-20)

<400> 35

Arg Gln Ala Arg Arg Asn Arg Arg Arg Arg Trp Arg  
 1 5 10

10 <210> 36

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> RSG-1.2

<400> 36

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

Arg Arg Ala Ala Ala Ala  
 20

<210> 37

<211> 15

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Lambda-N (48-62)

<400> 37

Gln Thr Arg Arg Arg Glu Arg Arg Ala Glu Lys Gln Ala Gln Trp  
 1 5 10 15

25

<210> 38

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> Nucleoplasmina bipartita (155-170), NLS

<400> 38

Lys Arg Pro Ala Ala Ile Lys Lys Ala Gly Gln Ala Lys Lys Lys Lys  
 1 5 10 15

<210> 39

<211> 12

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Herpesvirus, 8 k8 proteína (124-135)

<400> 39

Thr Arg Arg Ser Lys Arg Arg Ser His Arg Lys Phe  
 1 5 10

10 <210> 40

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Buforina-II (20-36)

<400> 40

Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val His Arg Leu Leu Arg  
 1 5 10 15

Lys

<210> 41

<211> 21

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Magainina

<400> 41

Thr Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val His  
 1 5 10 15

25 Arg Leu Leu Arg Lys  
 20

<210> 42

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>



ES 2 722 924 T3

<223> PDX-1-PTD

<400> 42

Arg His Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
1 5 10 15

<210> 43

5 <211> 42

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> crotamina

10 <400> 43

Tyr Lys Gln Cys His Lys Lys Gly Gly His Cys Phe Pro Lys Glu Lys  
1 5 10 15

Ile Cys Leu Pro Pro Ser Ser Asp Phe Gly Lys Met Asp Cys Arg Trp  
20 25 30

Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys Gly Ser Gly  
35 40

<210> 44

<211> 16

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> plsl

<400> 44

20 Arg Val Ile Arg Val Trp Phe Gln Asn Lys Arg Cys Lys Asp Lys Lys  
1 5 10 15

<210> 45

<211> 60

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> Fushi-tarazu (254-313)

<400> 45

ES 2 722 924 T3

Ser Lys Arg Thr Arg Gln Thr Tyr Thr Arg Tyr Gln Thr Leu Glu Leu  
1 5 10 15

Glu Lys Glu Phe His Phe Asn Arg Tyr Ile Thr Arg Arg Arg Arg Ile  
20 25 30

Asp Ile Ala Asn Ala Leu Ser Leu Ser Glu Arg Gln Ile Lys Ile Trp  
35 40 45

Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Ser Lys Lys Asp Arg  
50 55 60

<210> 46

<211> 60

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Engrailed (454-513)

<400> 46

Glu Lys Arg Pro Arg Thr Ala Phe Ser Ser Glu Gln Leu Ala Arg Leu  
1 5 10 15

Lys Arg Glu Phe Asn Glu Asn Arg Tyr Leu Thr Glu Arg Arg Arg Gln  
20 25 30

Gln Leu Ser Ser Glu Leu Gly Leu Asn Glu Ala Gln Ile Lys Ile Trp  
35 40 45

Phe Gln Asn Lys Arg Ala Lys Ile Lys Lys Ser Thr  
50 55 60

10

<210> 47

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> transportano

<400> 47

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

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

<210> 48

20 <211> 8

ES 2 722 924 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP de poliarginina (R8)

5 <400> 48

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
1 5

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Poli-D-arginina

<400> 49

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
1 5

15 <210> 50

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> Péptido KLAL / péptido anfifático modelo (MAP)

<400> 50

Lys Leu Ala Leu Lys Leu Ala Leu Lys Ala Leu Lys Ala Ala Leu Lys  
1 5 10 15

Leu Ala

<210> 51

<211> 30

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> péptido anfifático modelo KALA

<400> 51

Trp Glu Ala Lys Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys His  
1 5 10 15

30 <210> 52

Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys Ala Leu Lys Ala Cys Glu Ala  
20 25 30

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> péptido TAT modelado

<400> 52

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

<210> 53

<211> 27

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> péptido que forma lámina  $\beta$

<400> 53

Asp Pro Lys Gly Asp Pro Pro Lys Gly Val Thr Val Thr Val Thr Val  
1 5 10 15

15

Thr Val Thr Gly Lys Gly Asp Pro Lys Pro Asp  
20 25

<210> 54

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> formas retro-inversas de CPP establecidos

<400> 54

Lys Lys Trp Lys Met Arg Arg Asn Gln Phe Trp Val Arg Val Gln Arg  
1 5 10 15

<210> 55

25 <211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> penetratina W/R

30 <400> 55

ES 2 722 924 T3

Arg Arg Trp Arg Arg Trp Trp Trp Arg Arg Trp Trp Arg Arg Trp Arg  
 1 5 10 15

Arg

<210> 56

<211> 28

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> MPG

<400> 56

Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly  
 1 5 10 15

Ala Trp Ser Gln Pro Lys Ser Lys Arg Lys Val Cys  
 20 25

10 <210> 57

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Pep-1

<400> 57

Lys Glu Thr Trp Trp Glu Thr Trp Trp Thr Glu Trp Ser Gln Pro Lys  
 1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Val  
 20

<210> 58

<211> 27

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptidos de secuencia señal (I)

<400> 58

Gly Ala Leu Phe Leu Gly Trp Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly  
 1 5 10 15

Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val  
 20 25

25

<210> 59

ES 2 722 924 T3

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> PTD-5

<400> 59

Arg Arg Gln Arg Arg Thr Ser Lys Leu Met Lys Arg  
1 5 10

<210> 60

<211> 10

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> RSV-A9

<400> 60

Arg Arg Ile Pro Asn Arg Arg Pro Arg Arg  
1 5 10

15

<210> 61

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CTP-512

<400> 61

Tyr Gly Arg Arg Ala Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
1 5 10

<210> 62

25 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> U2AF

30 <400> 62

Ser Gln Met Thr Arg Gln Ala Arg Arg Leu Tyr Val  
1 5 10

<210> 63

<211> 16

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> 105Y

<400> 63

5                    Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys Pro Phe Val Tyr Leu Ile  
                     1                    5                    10                    15

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<223> Péptido Líder de Antennapedia

<400> 64

                     Lys Lys Trp Lys Met Arg Arg Asn Gln Phe Trp Val Lys Val Gln Arg  
                     1                    5                    10                    15

Gly

<210> 65

15 <211> 43

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anti-BetaGamma

20 <400> 65

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

                     Thr Asp Gln Leu Gly Glu Asp Phe Phe Ala Val Asp Leu Glu Ala Phe  
   20                    25                    30

                     Leu Gln Glu Phe Gly Leu Leu Pro Glu Lys Glu  
   35                    40

<210> 66

<211> 15

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Translocación a través de la membrana lipídica

<400> 66

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

<210> 67

<211> 14

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Mastoparano

<400> 67

Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu  
 1 5 10

10 <210> 68

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> extremo terminal N de MEK1

<400> 68

Met Pro Lys Lys Lys Pro Thr Pro Ile Gln Leu Asn Pro  
 1 5 10

<210> 69

<211> 16

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> MPS

<400> 69

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

25 <210> 70

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> RV-MAT

<400> 70





ES 2 722 924 T3

Met Gly Leu Gly Leu His Leu Leu Val Leu Ala Ala Ala Leu Gln Gly  
1 5 10 15

Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val  
20 25

<210> 75

<211> 21

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Pep-2

<400> 75

Lys Glu Thr Trp Phe Glu Thr Trp Phe Thr Glu Trp Ser Gln Pro Lys  
1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Val  
20

10 <210> 76

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Poliargininas (R)<sub>n</sub> en las que n es al menos 3, preferiblemente 3 a 50, más preferiblemente 3 a 15

<400> 76

Arg Arg Arg Arg  
1

<210> 77

<211> 4

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polilisinas (K)<sub>n</sub> en las que n es al menos 3, preferiblemente 3 a 50, más preferiblemente 3 a 15

<400> 77

Lys Lys Lys Lys  
1

25

<210> 78

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP

<400> 78

Lys Ile Ala Ala Lys Ser Ile Ala Lys Ile Trp Lys Ser Ile Leu Lys  
1 5 10 15

Ile Ala

<210> 79

5 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 79

Lys Ala Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys Leu Trp Lys Ala Leu Ala Lys  
1 5 10 15

Ala Ala

<210> 80

<211> 18

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 80

Lys Leu Ala Leu Lys Leu Ala Leu Lys Trp Ala Lys Leu Ala Leu Lys  
1 5 10 15

Ala Ala

20 <210> 81

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 81

Lys Leu Leu Ala Lys Ala Ala Lys Lys Trp Leu Leu Leu Ala Leu Lys  
1 5 10 15

Ala Ala

<210> 82

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> CPP

<400> 82

Lys Leu Leu Ala Lys Ala Ala Leu Lys Trp Leu Leu Lys Ala Leu Lys  
 1 5 10 15

Ala Ala

<210> 83

<211> 18

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 83

Lys Ala Leu Lys Lys Leu Leu Ala Lys Trp Leu Ala Ala Ala Lys Ala  
 1 5 10 15

15 Leu Leu

<210> 84

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CPP

<400> 84

Lys Leu Ala Ala Ala Leu Leu Lys Lys Trp Lys Lys Leu Ala Ala Ala  
 1 5 10 15

Leu Leu

<210> 85

25 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

30 <400> 85

ES 2 722 924 T3

Lys Ala Leu Ala Ala Leu Leu Lys Lys Trp Ala Lys Leu Leu Ala Ala  
1 5 10 15

Leu Lys

<210> 86

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 86

Lys Ala Leu Ala Ala Leu Leu Lys Lys Leu Ala Lys Leu Leu Ala Ala  
1 5 10 15

Leu Lys

10 <210> 87

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 87

Lys Leu Ala Leu Lys Leu Ala Leu Lys Ala Leu Lys Ala Ala Leu Lys  
1 5 10 15

<210> 88

<211> 14

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 88

Lys Leu Ala Leu Lys Ala Leu Lys Ala Ala Leu Lys Leu Ala  
1 5 10

25 <210> 89

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 89

Lys Leu Ala Leu Lys Leu Ala Leu Lys Ala Leu Lys Ala Ala  
1 5 10

<210> 90

<211> 18

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 90

Lys Leu Gly Leu Lys Leu Gly Leu Lys Gly Leu Lys Gly Gly Leu Lys  
1 5 10 15

10 Leu Gly

<210> 91

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 91

Lys Leu Ala Leu Lys Leu Ala Leu Lys Ala Leu Gln Ala Ala Leu Gln  
1 5 10 15

Leu Ala

<210> 92

20 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 92

Lys Leu Ala Leu Gln Leu Ala Leu Gln Ala Leu Gln Ala Ala Leu Gln  
1 5 10 15

Leu Ala

<210> 93

<211> 18

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 93

Gln Leu Ala Leu Gln Leu Ala Leu Gln Ala Leu Gln Ala Ala Leu Gln  
1 5 10 15

5 Leu Ala

<210> 94

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<223> CPP

<400> 94

Glu Leu Ala Leu Glu Leu Ala Leu Glu Ala Leu Glu Ala Ala Leu Glu  
1 5 10 15

Leu Ala

<210> 95

15 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

20 <400> 95

Leu Lys Thr Leu Ala Thr Ala Leu Thr Lys Leu Ala Lys Thr Leu Thr  
1 5 10 15

Thr Leu

<210> 96

<211> 18

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 96

ES 2 722 924 T3

Leu Leu Lys Thr Thr Ala Leu Leu Lys Thr Thr Ala Leu Leu Lys Thr  
1 5 10 15

Thr Ala

<210> 97

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 97

Leu Lys Thr Leu Thr Glu Thr Leu Lys Glu Leu Thr Lys Thr Leu Thr  
1 5 10 15

Glu Leu

10 <210> 98

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 98

Leu Leu Lys Thr Thr Glu Leu Leu Lys Thr Thr Glu Leu Leu Lys Thr  
1 5 10 15

Thr Glu

<210> 99

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP con todos los D-aminoácidos

<400> 99

Lys Leu Ala Leu Lys Leu Ala Leu Lys Ala Leu Lys Ala Ala Leu Lys  
1 5 10 15

25 Leu Ala

<210> 100

<211> 18



ES 2 722 924 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

5 <400> 100

Lys Ala Leu Lys Leu Lys Leu Ala Leu Ala Leu Leu Ala Lys Leu Lys  
 1 5 10 15

Leu Ala

<210> 101

<211> 16

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 101

Lys Lys Trp Lys Met Arg Arg Asn Gln Phe Trp Ile Lys Ile Gln Arg  
 1 5 10 15

15 <210> 102

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> CPP con todos los D-aminoácidos

<400> 102

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
 1 5 10 15

<210> 103

<211> 16

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 103

30 Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Pro Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
 1 5 10 15

<210> 104

<211> 16

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 104

5                   Arg Gln Pro Lys Ile Trp Phe Pro Asn Arg Arg Lys Pro Trp Lys Lys  
                   1                   5                   10                   15

<210> 105  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 105

                  Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys  
                   1                   5                   10                   15

<210> 106  
 15 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP

20 <400> 106

                  Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp  
                   1                   5                   10

<210> 107  
 <211> 13  
 <212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 107

                  Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys  
                   1                   5                   10

30 <210> 108  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP

<400> 108

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met  
1 5 10

<210> 109

5 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 109

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg  
1 5 10

<210> 110

<211> 10

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 110

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg  
1 5 10

20 <210> 111

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 111

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn  
1 5

<210> 112

<211> 8

30 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 112

ES 2 722 924 T3

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln  
1 5

<210> 113

<211> 6

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 113

Arg Gln Ile Lys Ile Trp  
1 5

10 <210> 114

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 114

Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
1 5 10 15

<210> 115

<211> 14

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 115

Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
1 5 10

25

<210> 116

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> CPP

<400> 116

Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
1 5 10

<210> 117

ES 2 722 924 T3

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> CPP

<400> 117

Ile	Trp	Phe	Gln	Asn	Arg	Arg	Met	Lys	Trp	Lys	Lys
1				5					10		

<210> 118

<211> 11

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 118

Trp	Phe	Gln	Asn	Arg	Arg	Met	Lys	Trp	Lys	Lys
1				5					10	

15

<210> 119

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CPP

<400> 119

Phe	Gln	Asn	Arg	Arg	Met	Lys	Trp	Lys	Lys
1				5					10

<210> 120

25 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

30 <400> 120

Gln	Asn	Arg	Arg	Met	Lys	Trp	Lys	Lys
1				5				

<210> 121

<211> 8

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 121

5                                   Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
                                   1                                   5

<210> 122  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 122

                                  Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
                                   1                                   5

<210> 123

15 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP

20 <400> 123

                                  Arg Met Lys Trp Lys Lys  
                                   1                                   5

<210> 124  
 <211> 16  
 <212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 124

                  Ala Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
                   1                                   5                                   10                                   15

30 <210> 125  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP

<400> 125

Arg Ala Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
 1 5 10 15

<210> 126

5 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 126

Arg Gln Ala Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
 1 5 10 15

<210> 127

<211> 16

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 127

Arg Gln Ile Ala Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
 1 5 10 15

20 <210> 128

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 128

Arg Gln Ile Lys Ala Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
 1 5 10 15

<210> 129

<211> 16

30 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 129

ES 2 722 924 T3

Arg Gln Ile Lys Ile Ala Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
 1 5 10 15

<210> 130

<211> 16

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 130

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Ala Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
 1 5 10 15

10 <210> 131

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 131

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Ala Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
 1 5 10 15

<210> 132

<211> 16

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 132

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Ala Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
 1 5 10 15

25 <210> 133

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> CPP

<400> 133

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Ala Arg Met Lys Trp Lys Lys  
 1 5 10 15

<210> 134



ES 2 722 924 T3

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> CPP

<400> 134

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Ala Met Lys Trp Lys Lys  
 1 5 10 15

<210> 135

<211> 16

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 135

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Ala Lys Trp Lys Lys  
 1 5 10 15

<210> 136

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CPP

<400> 136

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Ala Trp Lys Lys  
 1 5 10 15

<210> 137

25 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

30 <400> 137

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Ala Lys Lys  
 1 5 10 15

<210> 138

<211> 16

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 138

5                   Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Ala Lys  
                   1                                   5                                   10                                   15

<210> 139  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 139

                  Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Ala  
                   1                                   5                                   10                                   15

<210> 140  
 15 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP

20 <400> 140

                  Cys Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Pro Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys  
                   1                                   5                                   10                                   15

                  Lys Cys

<210> 141  
 <211> 16  
 <212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 141

                  Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Pro Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
                   1                                   5                                   10                                   15

30 <210> 142  
 <211> 16  
 <212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 142

5 Arg Gln Ile Lys Ile Phe Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Phe Lys Lys  
1 5 10 15

<210> 143

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<223> CPP

<400> 143

Arg Gln Ile Arg Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Arg Trp Arg Arg  
1 5 10 15

<210> 144

15 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

20 <400> 144

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Trp  
1 5

<210> 145

<211> 13

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 145

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

30 <210> 146

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP

<400> 146

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

<210> 147

5 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 147

Arg Gln Ile Arg Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Arg Trp Arg Arg  
1 5 10 15

<210> 148

<211> 16

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 148

Arg Arg Trp Arg Arg Trp Trp Arg Arg Trp Trp Arg Arg Trp Arg Arg  
1 5 10 15

20 <210> 149

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 149

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Met Arg Arg Lys Trp Lys Lys  
1 5 10 15

<210> 150

<211> 13

30 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 150

ES 2 722 924 T3

Lys Met Asp Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys  
 1 5 10

<210> 151

<211> 12

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 151

Met Asp Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys  
 1 5 10

10 <210> 152

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 152

Asp Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys  
 1 5 10

<210> 153

<211> 10

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 153

Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys  
 1 5 10

25 <210> 154

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> CPP

<400> 154

Arg Trp Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys  
 1 5

<210> 155

ES 2 722 924 T3

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> CPP

<400> 155

Lys Met Asp Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Lys Lys  
1 5 10

<210> 156

<211> 11

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 156

Lys Met Asp Cys Arg Trp Arg Trp Lys Lys Lys  
1 5 10

15

<210> 157

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20

<220>

<223> CPP

<400> 157

Lys Met Asp Arg Trp Arg Trp Lys Lys Lys  
1 5 10

<210> 158

25

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

30

<400> 158

Lys Asp Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys  
1 5 10

<210> 159

<211> 11

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 159

5 Lys Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys  
1 5 10

<210> 160

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<223> CPP

<400> 160

Lys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys  
1 5 10

<210> 161

15 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

20 <220>

<221> características misceláneas

<222> (9)..(9)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 161

25 Met Asp Cys Arg Trp Arg Trp Lys Xaa Cys Lys Lys  
1 5 10

<210> 162

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> CPP

<220>

<221> características misceláneas

<222> (8)..(8)

35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

ES 2 722 924 T3

<400> 162

Asp Cys Arg Trp Arg Trp Lys Xaa Cys Lys Lys  
1 5 10

<210> 163

<211> 11

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<220>

10 <221> características misceláneas

<222> (9)..(9)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 163

Asp Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Xaa Lys Lys  
1 5 10

15 <210> 164

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> CPP

<220>

<221> características misceláneas

<222> (7)..(7)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

25 <400> 164

Cys Arg Trp Arg Trp Lys Xaa Cys Lys Lys  
1 5 10

<210> 165

<211> 10

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<220>

<221> características misceláneas

35 <222> (8)..(8)



ES 2 722 924 T3

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 165

**Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Xaa Lys Lys**  
 1 5 10

<210> 166

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <220>

<221> características misceláneas

<222> (6)..(6)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 166

**Arg Trp Arg Trp Lys Xaa Cys Lys Lys**  
 1 5

15

<210> 167

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CPP

<220>

<221> características misceláneas

<222> (9)..(10)

25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 167

**Met Asp Cys Arg Trp Arg Trp Lys Xaa Xaa Lys Lys**  
 1 5 10

<210> 168

<211> 11

30 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<220>

35 <221> características misceláneas

ES 2 722 924 T3

<222> (8)..(9)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 168

Asp Cys Arg Trp Arg Trp Lys Xaa Xaa Lys Lys  
1 5 10

5 <210> 169

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> CPP

<220>

<221> características misceláneas

<222> (7)..(8)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

15 <400> 169

Cys Arg Trp Arg Trp Lys Xaa Xaa Lys Lys  
1 5 10

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<220>

<221> características misceláneas

25 <222> (6)..(7)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 170

Arg Trp Arg Trp Lys Xaa Xaa Lys Lys  
1 5

<210> 171

30 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

35 <400> 171

ES 2 722 924 T3

Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Ser Lys Lys  
1 5 10

<210> 172

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 172

Ser Arg Trp Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys  
1 5 10

10 <210> 173

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 173

Ser Arg Trp Arg Trp Lys Cys Ser Lys Lys  
1 5 10

<210> 174

<211> 10

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 174

Ser Arg Trp Arg Trp Lys Ser Cys Lys Lys  
1 5 10

25

<210> 175

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> CPP

<400> 175

Cys Arg Trp Arg Trp Lys Ser Ser Lys Lys  
1 5 10

<210> 176

ES 2 722 924 T3

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> CPP

<400> 176

Ser Arg Trp Arg Trp Lys Ser Ser Lys Lys  
1 5 10

<210> 177

<211> 10

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 177

Cys Arg Phe Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys  
1 5 10

15

<210> 178

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CPP

<400> 178

Cys Arg Trp Arg Phe Lys Cys Cys Lys Lys  
1 5 10

25

<210> 179

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

30 <400> 179

Cys Arg Phe Arg Phe Lys Cys Cys Lys Lys  
1 5 10

<210> 180

<211> 10

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 180

5 Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys  
 1 5 10

<210> 181  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 181

Lys Cys Cys Lys Trp Arg Trp Arg Cys Lys  
 1 5 10

<210> 182

15 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP

20 <400> 182

Lys Cys Cys Lys Trp Arg Trp Arg Cys Lys  
 1 5 10

<210> 183  
 <211> 10  
 <212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 183

Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys  
 1 5 10

30 <210> 184  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP

<400> 184

Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys  
1 5 10

<210> 185

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 185

Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys  
1 5 10

<210> 186

<211> 10

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 186

Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys  
1 5 10

20 <210> 187

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 187

Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys  
1 5 10

<210> 188

<211> 11

30 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 188

Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Gly Cys Lys Lys  
 1 5 10

<210> 189

<211> 14

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 189

Lys Cys Gly Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Gly Cys Lys Lys  
 1 5 10

10 <210> 190

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 190

Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Gly  
 1 5

<210> 191

<211> 13

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<220>

25 <221> características misceláneas

<222> (4)..(4)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 191

Lys Met Asp Xaa Arg Trp Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys  
 1 5 10

30 <210> 192

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

- <223> CPP  
 <220>  
 <221> características misceláneas  
 <222> (4)..(4)
- 5 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural  
 <220>  
 <221> características misceláneas  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
- 10 <400> 192
- |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Met | Asp | Xaa | Arg | Trp | Arg | Trp | Lys | Xaa | Cys | Lys | Lys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |
- <210> 193  
 <211> 13  
 <212> PRT
- 15 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <220>  
 <221> características misceláneas
- 20 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural  
 <220>  
 <221> características misceláneas  
 <222> (10)..(11)
- 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural  
 <400> 193
- |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Met | Asp | Xaa | Arg | Trp | Arg | Trp | Lys | Xaa | Xaa | Lys | Lys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |
- <210> 194  
 <211> 13
- 30 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <220>
- 35 <221> características misceláneas



<222> (4)..(4)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>

<221> características misceláneas

5 <222> (11)..(11)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 194

Lys Met Asp Xaa Arg Trp Arg Trp Lys Cys Xaa Lys Lys  
1 5 10

<210> 195

10 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

15 <220>

<221> características misceláneas

<222> (10)..(10)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 195

Met Asp Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Xaa Lys Lys  
1 5 10

<210> 196

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> CPP

<400> 196

Lys Met Asp Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Ser Lys Lys  
1 5 10

<210> 197

30 <211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

35 <400> 197

ES 2 722 924 T3

Lys Met Asp Cys Arg Trp Arg Trp Lys Ser Cys Lys Lys  
 1 5 10

<210> 198

<211> 13

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 198

Lys Met Asp Ser Arg Trp Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys  
 1 5 10

10 <210> 199

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 199

Lys Met Asp Cys Arg Trp Arg Trp Lys Ser Ser Lys Lys  
 1 5 10

<210> 200

<211> 13

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 200

Lys Met Asp Ser Arg Trp Arg Trp Lys Ser Ser Lys Lys  
 1 5 10

25

<210> 201

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> CPP

<400> 201

Lys Met Asp Ser Arg Trp Arg Trp Lys Ser Cys Lys Lys  
 1 5 10

<210> 202

<211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 5 <223> CPP  
 <400> 202  
                   Lys Met Asp Ser Arg Trp Arg Trp Lys Cys Ser Lys Lys  
                   1                                5                                  10  
 <210> 203  
 <211> 13  
 10 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 203  
                   Lys Met Asp Cys Arg Trp Arg Pro Lys Cys Cys Lys Lys  
                   1                                5                                  10  
 15 <210> 204  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 20 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 204  
                   Lys Met Asp Cys Arg Pro Arg Pro Lys Cys Cys Lys Lys  
                   1                                5                                  10  
 <210> 205  
 25 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 30 <220>  
 <221> características misceláneas  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural  
 <400> 205

ES 2 722 924 T3

Lys Met Asp Xaa Arg Pro Arg Pro Lys Cys Cys Lys Lys  
 1 5 10

<210> 206

<211> 13

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<220>

<221> características misceláneas

10 <222> (4)..(4)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>

<221> características misceláneas

<222> (10)..(10)

15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 206

Lys Met Asp Xaa Arg Pro Arg Pro Lys Xaa Cys Lys Lys  
 1 5 10

<210> 207

<211> 13

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<220>

25 <221> características misceláneas

<222> (4)..(4)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>

<221> características misceláneas

30 <222> (11)..(11)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 207

Lys Met Asp Xaa Arg Pro Arg Pro Lys Cys Xaa Lys Lys  
 1 5 10

<210> 208

35 <211> 13

<212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 5 <220>  
 <221> características misceláneas  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural  
 <400> 208

	Lys	Met	Asp	Cys	Arg	Pro	Arg	Pro	Lys	Xaa	Cys	Lys	Lys
10	1				5					10			

<210> 209  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 15 <220>  
 <223> CPP  
 <220>  
 <221> características misceláneas  
 <222> (11)..(11)  
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural  
 <400> 209

	Lys	Met	Asp	Cys	Arg	Pro	Arg	Pro	Lys	Cys	Xaa	Lys	Lys
20	1				5					10			

<210> 210  
 <211> 9  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 210

	Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg
30	1				5				

<210> 211  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 35 <220>

<223> CPP

<400> 211

Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg  
1 5

<210> 212

5 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 212

Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser  
1 5 10 15

<210> 213

<211> 17

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 213

Gly Arg Pro Arg Glu Ser Gly Lys Lys Arg Lys Arg Lys Arg Leu Lys  
1 5 10 15

Pro

20 <210> 214

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 214

Gly Lys Arg Lys Lys Lys Gly Lys Leu Gly Lys Lys Arg Asp Pro  
1 5 10 15

<210> 215

<211> 17

30 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 215

Gly Lys Arg Lys Lys Lys Gly Lys Leu Gly Lys Lys Arg Pro Arg Ser  
1 5 10 15

Arg

<210> 216

<211> 18

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 216

Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser Arg Arg Ala Arg Arg Ser Pro Arg  
1 5 10 15

10 His Leu

<210> 217

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 217

Ser Arg Arg Ala Arg Arg Ser Pro Arg Glu Ser Gly Lys Lys Arg Lys  
1 5 10 15

Arg Lys Arg

<210> 218

20 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 218

Val Lys Arg Gly Leu Lys Leu Arg His Val Arg Pro Arg Val Thr Arg  
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 219

<211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 5 <223> CPP  
 <400> 219  
           Ser Arg Arg Ala Arg Arg Ser Pro Arg His Leu Gly Ser Gly  
           1                          5                          10  
 <210> 220  
 <211> 16  
 10 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 220  
           Leu Arg Arg Glu Arg Gln Ser Arg Leu Arg Arg Glu Arg Gln Ser Arg  
           1                          5                          10                          15  
 <210> 221  
 <211> 22  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 20 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 221  
           Gly Ala Tyr Asp Leu Arg Arg Arg Glu Arg Gln Ser Arg Leu Arg Arg  
           1                          5                          10                          15  
           Arg Glu Arg Gln Ser Arg  
                           20  
 <210> 222  
 25 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 30 <400> 222  
                           Val Pro Met Leu Lys  
                           1                          5  
 <210> 223



ES 2 722 924 T3

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> CPP

<400> 223

Val Pro Thr Leu Lys  
1 5

<210> 224

<211> 5

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 224

Val Pro Ala Leu Arg  
1 5

15

<210> 225

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20

<220>

<223> CPP

<400> 225

Val Ser Ala Leu Lys  
1 5

<210> 226

25

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

30

<400> 226

Pro Met Leu Lys Glu  
1 5

<210> 227

<211> 5

35

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 227  
 5 Val Pro Ala Leu Lys  
 1 5  
 <210> 228  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 10 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 228  
 Val Ser Leu Lys Lys  
 1 5  
 <210> 229  
 15 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 20 <400> 229  
 Val Ser Gly Lys Lys  
 1 5  
 <210> 230  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 25 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 230  
 Lys Leu Pro Val Met  
 1 5  
 30 <210> 231  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP  
<400> 231

Ile Pro Met Ile Lys  
1 5

<210> 232  
5 <211> 5  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial  
<220>  
<223> CPP  
10 <400> 232

Lys Leu Gly Val Met  
1 5

<210> 233  
<211> 5  
<212> PRT  
15 <213> Secuencia Artificial  
<220>  
<223> CPP  
<400> 233

Lys Leu Pro Val Thr  
1 5

20 <210> 234  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial  
<220>  
25 <223> CPP  
<400> 234

Val Pro Met Ile Lys  
1 5

<210> 235  
<211> 5  
30 <212> PRT  
<213> Secuencia Artificial  
<220>  
<223> CPP  
<400> 235

ES 2 722 924 T3

Ile Pro Ala Leu Lys

1 5

<210> 236

<211> 5

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 236

Ile Pro Met Leu Lys

1 5

10

<210> 237

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 237

Val Pro Thr Leu Gln

1 5

20 <210> 238

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 238

Gln Leu Pro Val Met

1 5

<210> 239

<211> 5

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 239

Glu Leu Pro Val Met

1 5

ES 2 722 924 T3

<210> 240  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 5 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 240  
  
 Val Pro Thr Leu Glu  
 1 5  
  
 <210> 241  
 10 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 15 <400> 241  
  
 Val Pro Thr Leu Lys  
 1 5  
  
 <210> 242  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 20 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 242  
  
 Ala Tyr Arg Ile Lys Pro Thr Phe Arg Arg Leu Lys Trp Lys Tyr Lys  
 1 5 10 15  
  
 Gly Lys Phe Trp  
 20  
 25 <210> 243  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 30 <223> CPP  
 <400> 243

ES 2 722 924 T3

His Ala Arg Ile Lys Pro Thr Phe Arg Arg Leu Lys Trp Lys Tyr Lys  
1 5 10 15

Gly Lys Phe Trp  
20

<210> 244

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 244

His Tyr Arg Ile Lys Pro Thr Ala Arg Arg Leu Lys Trp Lys Tyr Lys  
1 5 10 15

Gly Lys Phe Trp  
20

10 <210> 245

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 245

His Tyr Arg Ile Lys Pro Thr Phe Arg Arg Leu Ala Trp Lys Tyr Lys  
1 5 10 15

Gly Lys Phe Trp  
20

<210> 246

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 246

His Tyr Arg Ile Lys Pro Thr Phe Arg Arg Leu Lys Trp Lys Tyr Lys  
1 5 10 15

Gly Lys Phe Ala  
20

25

<210> 247

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<223> CPP

<400> 247

```

Val Asn Ala Asp Ile Lys Ala Thr Thr Val Phe Gly Gly Lys Tyr Val
1             5             10             15
                Ser Leu Thr Thr Pro
                        20
    
```

10 <210> 248

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 248

```

Gly Lys Tyr Val Ser Leu Thr Thr Pro Lys Asn Pro Thr Lys Arg Arg
1             5             10             15
                Ile Thr Pro Lys Asp Val
                        20
    
```

<210> 249

<211> 22

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 249

```

Thr Lys Arg Arg Ile Thr Pro Lys Asp Val Ile Asp Val Arg Ser Val
1             5             10             15
                Thr Thr Glu Ile Asn Thr
                        20
    
```

25

<210> 250

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP

<400> 250

Arg Ser Val Thr Thr Glu Ile Asn Thr Leu Phe Gln Thr Leu Thr Ser  
1 5 10 15

Ile Ala Glu Lys Val Asp Pro  
20

<210> 251

5 <211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 251

Ala Glu Lys Val Asp Pro Val Lys Leu Asn Leu Thr Leu Ser Ala Ala  
1 5 10 15

Ala Glu Ala Leu Thr Gly Leu Gly Asp Lys  
20 25

<210> 252

<211> 34

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 252

Gly Leu Gly Asp Lys Phe Gly Glu Ser Ile Val Asn Ala Asn Thr Val  
1 5 10 15

Leu Asp Asp Leu Asn Ser Arg Met Pro Gln Ser Arg His Asp Ile Gln  
20 25 30

Gln Leu

20 <210> 253

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 253



ES 2 722 924 T3

Gly Asp Val Tyr Ala Asp Ala Ala Pro Asp Leu Phe Asp Phe Leu Asp  
 1 5 10 15

Ser Ser Val Thr Thr Ala Arg Thr Ile Asn Ala  
 20 25

<210> 254

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 254

Ala Arg Thr Ile Asn Ala Gln Gln Ala Glu Leu Asp Ser Ala Leu Leu  
 1 5 10 15

Ala Ala Ala Gly Phe Gly Asn Thr Thr Ala Asp Val Phe Asp Arg Gly  
 20 25 30

10 <210> 255

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 255

Ala Asp Val Phe Asp Arg Gly Gly Pro Tyr Leu Gln Arg Gly Val Ala  
 1 5 10 15

Asp Leu Val Pro Thr Ala Thr Leu Leu Asp Thr Tyr Ser Pro  
 20 25 30

<210> 256

<211> 27

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 256

Leu Asp Thr Tyr Ser Pro Glu Leu Phe Cys Thr Ile Arg Asn Phe Tyr  
 1 5 10 15

Asp Ala Asp Arg Pro Asp Arg Gly Ala Ala Ala  
 20 25

25

ES 2 722 924 T3

<210> 257

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<223> CPP

<400> 257

Thr Lys Arg Arg Ile Thr Pro Lys Asp Val Ile Asp Val Arg Ser Val  
1 5 10 15

Thr Thr Glu Ile Asn Thr  
20

<210> 258

10 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

15 <400> 258

Thr Lys Arg Arg Ile Thr Pro Asp Asp Val Ile Asp Val Arg Ser Val  
1 5 10 15

Thr Thr Glu Ile Asn Thr  
20

<210> 259

<211> 22

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 259

Thr Lys Arg Arg Ile Thr Pro Lys Lys Val Ile Asp Val Arg Ser Val  
1 5 10 15

Thr Thr Glu Ile Asn Thr  
20

25 <210> 260

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

ES 2 722 924 T3

<220>

<223> CPP

<400> 260

Thr Lys Arg Arg Ile Thr Pro Lys Asp Val Ile Asp Val Arg Ser Val  
1 5 10 15

Thr Thr Lys Ile Asn Thr  
20

5 <210> 261

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> CPP

<400> 261

Thr Lys Arg Arg Ile Thr Pro Lys Asp Val Ile Asp Val  
1 5 10

<210> 262

<211> 22

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 262

Thr Lys Arg Arg Ile Thr Pro Lys Asp Val Ile Asp Val Glu Ser Val  
1 5 10 15

Thr Thr Glu Ile Asn Thr  
20

20

<210> 263

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> CPP

<400> 263

ES 2 722 924 T3

Thr Ala Arg Arg Ile Thr Pro Lys Asp Val Ile Asp Val Arg Ser Val  
 1 5 10 15

Thr Thr Glu Ile Asn Thr  
 20

<210> 264

<211> 23

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 264

Thr Lys Ala Ala Arg Ile Thr Pro Lys Asp Val Ile Asp Val Arg Ser  
 1 5 10 15

Val Thr Thr Glu Ile Asn Thr  
 20

10 <210> 265

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 265

His His His His His His Thr Lys Arg Arg Ile Thr Pro Lys Asp Val  
 1 5 10 15

Ile Asp Val Arg Ser Val Thr Thr Glu Ile Asn Thr  
 20 25

<210> 266

<211> 15

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 266

25 Lys Leu Trp Met Arg Trp Tyr Ser Pro Thr Thr Arg Arg Tyr Gly  
 1 5 10 15

<210> 267

<211> 15

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 267

5                    Asp Ser Leu Lys Ser Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Phe Ser Trp Arg  
                   1                    5                    10                    15

<210> 268  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 268

                  Arg Thr Leu Val Asn Glu Tyr Lys Asn Thr Leu Lys Phe Ser Lys  
                   1                    5                    10                    15

<210> 269

15 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP

20 <400> 269

                  Ile Pro Ser Arg Trp Lys Asp Gln Phe Trp Lys Arg Trp His Tyr  
                   1                    5                    10                    15

<210> 270  
 <211> 15  
 <212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 270

                  Gly Tyr Gly Asn Cys Arg His Phe Lys Gln Lys Pro Arg Arg Asp  
                   1                    5                    10                    15

30 <210> 271  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP

<400> 271

Lys Asn Ala Trp Lys His Ser Ser Cys His His Arg His Gln Ile  
 1 5 10 15

<210> 272

5 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 272

Arg Val Arg Glu Trp Trp Tyr Thr Ile Thr Leu Lys Gln Glu Ser  
 1 5 10 15

<210> 273

<211> 15

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 273

Gln Gln His Leu Leu Ile Ala Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Tyr Asn  
 1 5 10 15

20 <210> 274

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 274

Trp Lys Cys Arg Arg Gln Cys Phe Arg Val Leu His His Trp Asn  
 1 5 10 15

<210> 275

<211> 15

30 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 275

ES 2 722 924 T3

Arg Leu Trp Met Arg Trp Tyr Ser Pro Thr Thr Arg Arg Tyr Gly  
 1 5 10 15

<210> 276

<211> 15

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 276

Lys Leu Trp Met Arg Trp Tyr Ser Ala Thr Thr Arg Arg Tyr Gly  
 1 5 10 15

10 <210> 277

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 277

Lys Leu Trp Met Arg Trp Tyr Ser Pro Trp Thr Arg Arg Tyr Gly  
 1 5 10 15

<210> 278

<211> 15

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 278

Arg Leu Trp Met Arg Trp Tyr Ser Pro Trp Thr Arg Arg Tyr Gly  
 1 5 10 15

25

<210> 279

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> CPP

<400> 279

Arg Leu Trp Met Arg Trp Tyr Ser Pro Trp Thr Arg Arg Trp Gly  
 1 5 10 15

ES 2 722 924 T3

<210> 280

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<223> CPP

<400> 280

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

<210> 281

10 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

15 <400> 281

Arg	Ala	Trp	Met	Arg	Trp	Tyr	Ser	Pro	Thr	Thr	Arg	Arg	Tyr	Gly
1				5					10					15

<210> 282

<211> 15

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 282

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

25 <210> 283

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <223> CPP

<400> 283

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

<210> 284

<211> 15



ES 2 722 924 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

5 <400> 284

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

<210> 285

<211> 15

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 285

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

15 <210> 286

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> CPP

<400> 286

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

<210> 287

<211> 15

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 287

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

30

<210> 288

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 288

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

5 <210> 289

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> CPP

<400> 289

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

<210> 290

<211> 15

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 290

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

20

<210> 291

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> CPP

<400> 291

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

30

<210> 292

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 292

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

<210> 293

<211> 15

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 293

10 Arg Leu Trp Met Arg Trp Tyr Ser Pro Thr Thr Arg Arg Tyr Ala  
 1 5 10 15

<210> 294

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 294

Arg Leu Leu Met Arg Leu Tyr Ser Pro Thr Thr Arg Arg Tyr Gly  
 1 5 10 15

<210> 295

20 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 295

Arg Leu Phe Met Arg Phe Tyr Ser Pro Thr Thr Arg Arg Tyr Gly  
 1 5 10 15

<210> 296

<211> 15

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 296

ES 2 722 924 T3

Arg Leu Ile Met Arg Ile Tyr Ser Pro Thr Thr Arg Arg Tyr Gly  
 1 5 10 15

<210> 297

<211> 15

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 297

Arg Leu Val Met Arg Val Tyr Ser Pro Thr Thr Arg Arg Tyr Gly  
 1 5 10 15

10 <210> 298

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 298

Arg Leu Tyr Met Arg Tyr Tyr Ser Pro Thr Thr Arg Arg Tyr Gly  
 1 5 10 15

<210> 299

<211> 12

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 299

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

25

<210> 300

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> CPP

<400> 300

Ala Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His  
 1 5 10 15

**Ser Lys**

<210> 301

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 301

Leu Ala Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His  
 1 5 10 15

**Ser Lys**

10 <210> 302

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 302

Leu Leu Ala Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His  
 1 5 10 15

**Ser Lys**

<210> 303

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 303

Leu Leu Ile Ala Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His  
 1 5 10 15

25 **Ser Lys**

<210> 304

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 304

Leu Leu Ile Ile Ala Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His  
 1 5 10 15

Ser Lys

5 <210> 305

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> CPP

<400> 305

Leu Leu Ile Ile Leu Ala Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His  
 1 5 10 15

Ser Lys

<210> 306

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 306

Leu Leu Ile Ile Leu Arg Ala Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His  
 1 5 10 15

20 Ser Lys

<210> 307

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> CPP

<400> 307

Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Ala Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His  
 1 5 10 15

Ser Lys

ES 2 722 924 T3

<210> 308

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<223> CPP

<400> 308

Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ala Arg Lys Gln Ala His Ala His  
1 5 10 15

**Ser Lys**

<210> 309

10 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

15 <400> 309

Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Ala Arg Lys Gln Ala His Ala  
1 5 10 15

**His Ser Lys**

<210> 310

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 310

Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Ala Gln Ala His Ala His  
1 5 10 15

**Ser Lys**

25 <210> 311

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 311

Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Ala Ala His Ala His  
 1 5 10 15

Ser Lys

<210> 312

5 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 312

Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His  
 1 5 10 15

Ser Lys

<210> 313

<211> 18

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 313

Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala Ala Ala His  
 1 5 10 15

Ser Lys

20 <210> 314

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 314

Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His  
 1 5 10 15

Ser Lys

<210> 315



<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> CPP

<400> 315

Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala Ala  
 1 5 10 15

**Ser Lys**

<210> 316

<211> 18

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 316

Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His  
 1 5 10 15

**Ala Lys**

15

<210> 317

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CPP

<400> 317

Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His  
 1 5 10 15

**Ser Ala**

<210> 318

25 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 318

Lys Ser His Ala His Ala Gln Lys Arg Ile Arg Arg Arg Leu Ile Ile  
1 5 10 15

Leu Leu

<210> 319

<211> 18

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 319

Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His  
1 5 10 15

10 Ser Lys

<210> 320

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 320

Arg Arg Ile Arg Pro Arg Pro  
1 5

<210> 321

20 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 321

Arg Arg Ile Arg Pro Arg Pro Pro Arg Leu Pro Arg Pro Arg Pro  
1 5 10 15

<210> 322

<211> 24

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP

<400> 322

Arg Arg Ile Arg Pro Arg Pro Pro Arg Leu Pro Arg Pro Arg Pro Arg  
1 5 10 15

Pro Leu Pro Phe Pro Arg Pro Gly  
20

<210> 323

5 <211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 323

Arg Arg Ile Arg Pro Arg Pro Pro Arg Leu Pro Arg Pro Arg Pro Arg  
1 5 10 15

Pro

<210> 324

<211> 20

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 324

Pro Arg Pro Pro Arg Leu Pro Arg Pro Arg Pro Arg Pro Leu Pro Phe  
1 5 10 15

Pro Arg Pro Gly  
20

20 <210> 325

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 325

Pro Pro Arg Leu Pro Arg Pro Arg Pro Arg Pro Leu Pro Phe Pro Arg  
1 5 10 15

Pro Gly

ES 2 722 924 T3

<210> 326

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<223> CPP

<400> 326

Arg Leu Pro Arg Pro Arg Pro Arg Pro Leu Pro Phe Pro Arg Pro Gly  
1 5 10 15

<210> 327

10 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

15 <400> 327

Pro Arg Pro Arg Pro Arg Pro Leu Pro Phe Pro Arg Pro Gly  
1 5 10

<210> 328

<211> 12

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 328

Pro Arg Pro Arg Pro Leu Pro Phe Pro Arg Pro Gly  
1 5 10

25 <210> 329

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <223> CPP

<400> 329

Pro Arg Pro Leu Pro Phe Pro Arg Pro Gly  
1 5 10

<210> 330

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

5 <400> 330

Arg Val Thr Ser Trp Leu Gly Arg Gln Leu Arg Ile Ala Gly Lys Arg  
 1 5 10 15

Leu Glu Gly Arg Ser Lys  
 20

<210> 331

<211> 16

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 331

Gly Arg Gln Leu Arg Ile Ala Gly Lys Arg Leu Glu Gly Arg Ser Lys  
 1 5 10 15

15 <210> 332

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> CPP

<400> 332

Arg Arg Val Thr Ser Trp Leu Gly Arg Gln Leu Arg Ile Ala Gly Lys  
 1 5 10 15

Arg Leu Glu Gly Arg Ser Lys  
 20

<210> 333

<211> 22

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 333

ES 2 722 924 T3

Arg Val Arg Ser Trp Leu Gly Arg Gln Leu Arg Ile Ala Gly Lys Arg  
 1 5 10 15

Leu Glu Gly Arg Ser Lys  
 20

<210> 334

<211> 16

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 334

10 Gly Arg Gln Leu Arg Ile Ala Gly Lys Arg Leu Arg Gly Arg Ser Lys  
 1 5 10 15

<210> 335

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 335

Gly Arg Gln Leu Arg Arg Ile Ala Gly Arg Arg Leu Arg Gly Arg Ser Arg  
 1 5 10 15

<210> 336

20 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 336

Gly Arg Gln Leu Arg Arg Ala Gly Arg Arg Leu Arg Gly Arg Ser Arg  
 1 5 10 15

<210> 337

<211> 16

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 337

Gly Arg Gln Leu Arg Ile Ala Gly Arg Arg Leu Arg Arg Arg Ser Arg  
 1 5 10 15

<210> 338

<211> 16

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 338

Gly Arg Gln Leu Arg Arg Ala Gly Arg Arg Leu Arg Arg Arg Ser Arg  
 1 5 10 15

10 <210> 339

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 339

Arg Gln Leu Arg Ile Ala Gly Arg Arg Leu Arg Gly Arg Ser Arg  
 1 5 10 15

<210> 340

<211> 16

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 340

Arg Ser Arg Gly Arg Leu Arg Arg Gly Ala Ile Arg Leu Gln Arg Gly  
 1 5 10 15

25

<210> 341

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> CPP

<400> 341

ES 2 722 924 T3

Lys Leu Ile Lys Gly Arg Thr Pro Ile Lys Phe Gly Lys Ala Asp Cys  
 1 5 10 15

Asp Arg Pro Pro Lys His Ser Gln Asn Gly Met Gly Lys  
 20 25

<210> 342

<211> 27

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 342

Lys Leu Ile Lys Gly Arg Thr Pro Ile Lys Phe Gly Lys Ala Asp Cys  
 1 5 10 15

Asp Arg Pro Pro Lys His Ser Gln Asn Gly Met  
 20 25

10 <210> 343

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 343

Lys Leu Ile Lys Gly Arg Thr Pro Ile Lys Phe Gly Lys Ala Asp Cys  
 1 5 10 15

Asp Arg Pro Pro Lys His Ser Gln Asn Gly Lys  
 20 25

<210> 344

<211> 26

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 344

Lys Gly Arg Thr Pro Ile Lys Phe Gly Lys Ala Asp Cys Asp Arg Pro  
 1 5 10 15

Pro Lys His Ser Gln Asn Gly Met Gly Lys  
 20 25

25



ES 2 722 924 T3

<210> 345

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<223> CPP

<400> 345

Lys Leu Ile Lys Gly Arg Thr Pro Ile Lys Phe Gly Lys Ala Asp Cys  
 1 5 10 15

Asp Arg Pro Pro Lys His Ser Gly Lys

20

25

10 <210> 346

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 346

Lys Leu Ile Lys Gly Arg Thr Pro Ile Lys Phe Gly Lys Ala Arg Cys  
 1 5 10 15

Arg Arg Pro Pro Lys His Ser Gly Lys

20

25

<210> 347

<211> 13

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 347

Lys Leu Ile Lys Gly Arg Thr Pro Ile Lys Phe Gly Lys

25 1 5 10

<210> 348

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP

<400> 348

Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro  
1 5 10 15

Thr Lys Lys Pro Thr Ile Lys Thr Thr Lys Lys Asp Leu Lys Pro Gln  
20 25 30

Thr Thr Lys Pro Lys  
35

<210> 349

5 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 349

Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro  
1 5 10 15

Thr Lys Lys Pro Thr Ile Lys Thr Thr Lys Lys Asp Leu Lys  
20 25 30

<210> 350

<211> 27

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 350

Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro  
1 5 10 15

Thr Lys Lys Pro Thr Ile Lys Thr Thr Lys Lys  
20 25

20 <210> 351

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 351

Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro  
1 5 10 15

Thr Lys Lys Pro Thr Ile Lys  
20

<210> 352

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 352

Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro  
1 5 10 15

10 Thr Lys Lys

<210> 353

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 353

Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly Lys Lys Thr  
1 5 10

<210> 354

20 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 354

Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly Lys Lys  
1 5 10

<210> 355

<211> 10

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

ES 2 722 924 T3

<220>

<223> CPP

<400> 355

Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Lys Lys  
1 5 10

5 <210> 356

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> CPP

<400> 356

Lys Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro Thr Lys Lys Pro Thr  
1 5 10 15

Ile Lys Thr Thr Lys Lys  
20

<210> 357

<211> 14

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 357

Lys Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro Thr Lys Lys  
1 5 10

20

<210> 358

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> CPP

<400> 358

Lys Lys Pro Thr Ile Lys Thr Thr Lys Lys  
1 5 10

<210> 359

30 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

ES 2 722 924 T3

<220>

<223> CPP

<400> 359

Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro Thr Lys Lys  
1 5 10

5 <210> 360

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> CPP

<400> 360

Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys Lys  
1 5 10 15

<210> 361

<211> 11

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 361

Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys Lys  
1 5 10

20

<210> 362

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> CPP

<400> 362

Lys Pro Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro Lys  
1 5 10

<210> 363

30 <211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 363

Asp Arg Asp Asp Arg Asp Asp Arg Asp Asp Arg Asp Asp Arg Asp Asp  
 1 5 10 15

Arg

<210> 364

<211> 14

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 364

Glu Arg Glu Arg Glu Arg Glu Arg Glu Arg Glu Arg Glu Arg  
 1 5 10

10

<210> 365

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 365

Trp Arg Trp Arg Trp Arg Trp Arg Trp Arg Trp Arg Trp Arg  
 1 5 10

<210> 366

20 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 366

Asp Arg Asp Arg Asp Arg Asp Arg Asp Arg  
 1 5 10

<210> 367

<211> 27

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 367

Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly  
1 5 10 15

Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val  
20 25

<210> 368

<211> 17

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 368

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

10 Arg

<210> 369

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 369

Asn Arg Ala Arg Arg Asn Arg Arg Arg Val Arg  
1 5 10

<210> 370

20 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 370

Arg Thr Arg Arg Asn Arg Arg Arg Val Arg  
1 5 10

<210> 371

<211> 8

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

ES 2 722 924 T3

<220>

<223> CPP

<400> 371

Arg Asn Arg Ser Arg His Arg Arg  
1 5

5 <210> 372

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> CPP

<400> 372

Met Val Arg Arg Phe Leu Val Thr Leu Arg Ile Arg Arg Ala Cys Gly  
1 5 10 15

Pro Pro Arg Val Arg Val  
20

<210> 373

<211> 22

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 373

20 Phe Val Thr Arg Gly Cys Pro Arg Arg Leu Val Ala Arg Leu Ile Arg  
1 5 10 15

Val Met Val Pro Arg Arg  
20

<210> 374

<211> 13

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 374

Val Arg Arg Phe Leu Val Thr Leu Arg Ile Arg Arg Ala  
1 5 10

30 <210> 375

<211> 13



ES 2 722 924 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

5 <400> 375

Arg Val Arg Ile Leu Ala Arg Phe Leu Arg Thr Arg Val  
1 5 10

<210> 376

<211> 13

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 376

Arg Val Arg Val Phe Val Val His Ile Pro Arg Leu Thr  
1 5 10

15 <210> 377

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> CPP

<400> 377

Val Ile Arg Val His Phe Arg Leu Pro Val Arg Thr Val  
1 5 10

<210> 378

<211> 37

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 378

ES 2 722 924 T3

Met Val Arg Arg Phe Leu Val Thr Leu Arg Ile Arg Arg Ala Cys Gly  
1 5 10 15

Pro Pro Arg Val Arg Val Phe Val Val His Ile Pro Arg Leu Thr Gly  
20 25 30

Glu Trp Ala Ala Pro  
35

<210> 379

<211> 37

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 379

Phe Arg Val Pro Leu Arg Ile Arg Pro Cys Val Val Ala Pro Arg Leu  
1 5 10 15

Val Met Val Arg His Thr Phe Gly Arg Ile Ala Arg Trp Val Ala Gly  
20 25 30

Pro Leu Glu Thr Arg  
35

10 <210> 380

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 380

Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu  
1 5 10 15

Ala Lys Lys Ile Leu  
20

<210> 381

<211> 25

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 381

Gly Thr Lys Met Ile Phe Val Gly Ile Lys Lys Lys Glu Glu Arg Ala  
1 5 10 15

Asp Leu Ile Ala Tyr Leu Lys Lys Ala  
20 25

<210> 382

<211> 16

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 382

10 Lys Lys Lys Glu Glu Arg Ala Asp Leu Ile Ala Tyr Leu Lys Lys Ala  
1 5 10 15

<210> 383

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 383

Lys Met Ile Phe Val Gly Ile Lys Lys Lys Glu Glu Arg Ala  
1 5 10

<210> 384

20 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 384

Lys Met Ile Phe Val Gly Ile Lys Lys Lys  
1 5 10

<210> 385

<211> 10

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 385

Glu Lys Gly Lys Lys Ile Phe Ile Met Lys  
1 5 10

<210> 386

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 386

10 Lys Gly Lys Lys Ile Phe Ile Met Lys  
1 5

<210> 387

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 387

Arg Arg Arg Arg Asn Arg Thr Arg Arg Asn Arg Arg Arg Val Arg Gly  
1 5 10 15

Cys

<210> 388

20 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 388

Thr Arg Arg Gln Arg Thr Arg Arg Ala Arg Arg Asn Arg Gly Cys  
1 5 10 15

<210> 389

<211> 21

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 389

Lys Met Thr Arg Ala Gln Arg Arg Ala Ala Ala Arg Arg Asn Arg Trp  
1 5 10 15

Thr Ala Arg Gly Cys  
20

<210> 390

<211> 21

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 390

Lys Leu Thr Arg Ala Gln Arg Arg Ala Ala Ala Arg Lys Asn Lys Arg  
1 5 10 15

Asn Thr Arg Gly Cys  
20

10

<210> 391

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 391

Asn Ala Lys Thr Arg Arg His Glu Arg Arg Arg Lys Leu Ala Ile Glu  
1 5 10 15

Arg Gly Cys

<210> 392

20 <211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 392

ES 2 722 924 T3

Met Asp Ala Gln Thr Arg Arg Arg Glu Arg Arg Ala Glu Lys Gln Ala  
1 5 10 15

Gln Trp Lys Ala Ala Asn Gly Cys  
20

<210> 393

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 393

Thr Ala Lys Thr Arg Tyr Lys Ala Arg Arg Ala Glu Leu Ile Ala Glu  
1 5 10 15

Arg Arg Gly Cys  
20

10 <210> 394

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 394

Ser Gln Met Thr Arg Gln Ala Arg Arg Leu Tyr Asx Gly Cys  
1 5 10

<210> 395

<211> 28

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 395

Lys Arg Arg Ile Arg Arg Glu Arg Asn Lys Met Ala Ala Ala Lys Ser  
1 5 10 15

Arg Asn Arg Arg Arg Glu Leu Thr Asp Thr Gly Cys  
20 25

25

<210> 396

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

5 <400> 396

Arg	Ile	Lys	Ala	Glu	Arg	Lys	Arg	Met	Arg	Asn	Arg	Ile	Ala	Ala	Ser
1				5					10					15	
	Lys	Ser	Arg	Lys	Arg	Lys	Leu	Glu	Arg	Ile	Ala	Arg	Gly	Cys	
				20					25					30	

<210> 397

<211> 24

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 397

Lys	Arg	Ala	Arg	Asn	Thr	Glu	Ala	Ala	Arg	Arg	Ser	Arg	Ala	Arg	Lys
1				5					10					15	
	Leu	Gln	Arg	Met	Lys	Gln	Gly	Cys							
				20											

15

<210> 398

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CPP

<400> 398

Lys	Cys	Phe	Gln	Trp	Gln	Arg	Asn	Met	Arg	Lys	Val	Arg	Gly	Pro	Pro
1				5					10					15	
	Val	Ser	Cys	Ile	Lys	Arg									
				20											

<210> 399

25 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 399

Lys Cys Phe Gln Trp Gln Arg Asn Met Arg Lys Val Arg Gly Pro Pro  
1 5 10 15

Val Ser Cys

<210> 400

<211> 22

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 400

Lys Cys Phe Gln Trp Gln Arg Asn Met Arg Lys Val Arg Gly Pro Pro  
1 5 10 15

Val Ser Ser Ile Lys Arg  
20

10

<210> 401

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 401

Lys Cys Phe Gln Trp Gln Arg Asn Met Arg Lys Val Arg  
1 5 10

<210> 402

20 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 402

Phe Gln Trp Gln Arg Asn Met Arg Lys Val Arg Gly Pro Pro Val Ser  
1 5 10 15

<210> 403

<211> 19

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial



ES 2 722 924 T3

<220>

<223> CPP

<400> 403

Gln Trp Gln Arg Asn Met Arg Lys Val Arg Gly Pro Pro Val Ser Cys  
 1 5 10 15

Ile Lys Arg

5 <210> 404

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> CPP

<400> 404

Gln Trp Gln Arg Asn Met Arg Lys Val Arg  
 1 5 10

<210> 405

<211> 22

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 405

Lys Cys Phe Met Trp Gln Glu Met Leu Asn Lys Ala Gly Val Pro Lys  
 1 5 10 15

Leu Arg Cys Ala Arg Lys  
 20

20

<210> 406

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> CPP

<400> 406

Lys Trp Phe Glu Thr Trp Phe Thr Glu Trp Pro Lys Lys Arg Lys  
 1 5 10 15

<210> 407

30 <211> 20

ES 2 722 924 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

5 <400> 407

Gly Leu Trp Arg Ala Leu Trp Arg Leu Leu Arg Ser Leu Trp Arg Leu  
1 5 10 15

Leu Trp Arg Ala  
20

<210> 408

<211> 20

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 408

Gly Leu Trp Trp Arg Leu Trp Trp Arg Leu Arg Ser Trp Phe Arg Leu  
1 5 10 15

Trp Phe Arg Ala  
20

15 <210> 409

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> CPP

<400> 409

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

Gln Arg Pro Arg Ala Pro Ala Arg Ser Ala Ser Arg Pro Arg Arg Pro  
20 25 30

Val Glu

<210> 410

<211> 27

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

ES 2 722 924 T3

<220>

<223> CPP

<400> 410

Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly  
 1 5 10 15

Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val  
 20 25

5 <210> 411

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> CPP

<400> 411

Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly  
 1 5 10 15

Ala Trp Ser Gln Pro Lys Ser Lys Arg Lys Val  
 20 25

<210> 412

<211> 34

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 412

Ala Lys Val Lys Asp Glu Pro Gln Arg Arg Ser Ala Arg Leu Ser Ala  
 1 5 10 15

Lys Pro Ala Pro Pro Lys Pro Glu Pro Lys Pro Lys Lys Ala Pro Ala  
 20 25 30

20 Lys Lys

<210> 413

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 413

Ala Lys Val Lys Asp Glu Pro Gln Arg Arg Ser Ala Arg Leu Ser Ala  
1 5 10 15

Lys Pro Ala Pro Pro Lys Pro Glu Pro Lys Pro Lys Lys Ala Pro Ala  
20 25 30

Lys Lys

<210> 414

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 414

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

<210> 415

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 415

Val Arg Leu Pro Pro Pro Val Arg Leu Pro Pro Pro Val Arg Leu Pro  
1 5 10 15

Pro Pro

<210> 416

20 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 416

Val Glu Leu Pro Pro Pro Val Glu Leu Pro Pro Pro Val Glu Leu Pro  
1 5 10 15

Pro Pro

<210> 417

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> CPP

<400> 417

Ala Leu Trp Met Thr Leu Leu Lys Lys Val Leu Lys Ala Ala Ala Lys  
 1 5 10 15

Ala Ala Leu Asn Ala Val Leu Val Gly Ala Asn Ala  
 20 25

<210> 418

<211> 13

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 418

Ala Leu Trp Lys Thr Leu Leu Lys Lys Val Leu Lys Ala  
 1 5 10

15

<210> 419

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CPP

<400> 419

Ala Leu Trp Lys Thr Leu Leu Lys Lys Val Leu Lys Ala Pro Lys Lys  
 1 5 10 15

Lys Arg Lys Val  
 20

<210> 420

25 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

30 <400> 420

ES 2 722 924 T3

Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Ala Leu Trp Lys Thr Leu Leu Lys Lys  
1 5 10 15

Val Leu Lys Ala  
20

<210> 421

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 421

Val Lys Arg Lys Lys Lys Pro Ala Leu Trp Lys Thr Leu Leu Lys Lys  
1 5 10 15

Val Leu Lys Ala

20

10

<210> 422

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 422

Arg Gln Ala Arg Arg Asn Arg Arg Arg Ala Leu Trp Lys Thr Leu Leu  
1 5 10 15

Lys Lys Val Leu Lys Ala  
20

<210> 423

20 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 423

Arg Gln Ala Arg Arg Asn Arg Arg Arg Cys  
1 5 10

<210> 424

ES 2 722 924 T3

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> CPP

<400> 424

Glu Glu Glu Ala Ala Gly Arg Lys Arg Lys Lys Arg Thr  
1 5 10

<210> 425

<211> 4

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP con secuencia de aminoácidos EEE

<400> 425

Glu Glu Glu Glu  
1

15

<210> 426

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CPP

<400> 426

Glu Glu Glu Ala Ala  
1 5

<210> 427

25 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

30 <400> 427

Glu Glu Glu Ala Ala Lys Lys Lys  
1 5

<210> 428

<211> 13

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 428

5 Phe Phe Phe Ala Ala Gly Arg Lys Arg Lys Lys Arg Thr  
1 5 10

<210> 429

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<223> CPP

<400> 429

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

<210> 430

15 <211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

20 <400> 430

Tyr Tyr Tyr Ala Ala Gly Arg Lys Arg Lys Lys Arg Thr  
1 5 10

<210> 431

<211> 22

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 431

Met Val Thr Val Leu Phe Arg Arg Leu Arg Ile Arg Arg Ala Cys Gly  
1 5 10 15

Pro Pro Arg Val Arg Val  
20

30 <210> 432

<211> 21

<212> PRT



ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 432

Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu  
1 5 10 15

Ala Lys Lys Ile Leu  
20

5

<210> 433

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> CPP

<400> 433

Gly Lys Lys Lys Lys Arg Lys Arg Glu Lys Leu  
1 5 10

<210> 434

15

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

20

<400> 434

Glu Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu  
1 5

<210> 435

<211> 7

<212> PRT

25

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 435

Phe Lys Lys Phe Arg Lys Phe  
1 5

30

<210> 436

<211> 21

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 436

Tyr Thr Gln Asp Phe Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ala Ile  
 1 5 10 15

Gly Val Gly Ala Pro  
 20

5

<210> 437

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> CPP

<400> 437

Asp Phe Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ala Ile Gly Val Gly  
 1 5 10 15

Ala Pro

<210> 438

15

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

20

<400> 438

Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro  
 1 5 10 15

<210> 439

<211> 12

<212> PRT

25

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 439

Thr Phe Pro Gln Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro  
 1 5 10

30

<210> 440

ES 2 722 924 T3

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> CPP

<400> 440

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

<210> 441

<211> 15

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 441

Phe Leu Gly Lys Lys Phe Lys Lys Tyr Phe Leu Gln Leu Leu Lys  
 1 5 10 15

<210> 442

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CPP

<400> 442

Phe Leu Ile Phe Ile Arg Val Ile Cys Ile Val Ile Ala Lys Leu Lys  
 1 5 10 15

Ala Asn Leu Met Cys Lys Thr  
 20

25 <210> 443

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <223> CPP

<400> 443

Lys Lys Ala Ala Gln Ile Arg Ser Gln Val Met Thr His Leu Arg Val  
 1 5 10 15

Ile

ES 2 722 924 T3

<210> 444  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 5 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 444  
 Tyr Ile Val Leu Arg Arg Arg Arg Lys Arg Val Asn Thr Lys Arg Ser  
 1 5 10 15  
 <210> 445  
 10 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 15 <400> 445  
 Arg Arg Lys Leu Ser Gln Gln Lys Glu Lys Lys  
 1 5 10  
 <210> 446  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 20 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 446  
 Val Gln Ala Ile Leu Arg Arg Asn Trp Asn Gln Tyr Lys Ile Gln  
 25 1 5 10 15  
 <210> 447  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 30 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 447  
 Lys Thr Val Leu Leu Arg Lys Leu Leu Lys Leu Leu Val Arg Lys Ile  
 1 5 10 15  
 <210> 448  
 35 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

5 <400> 448

Leu Leu Lys Lys Arg Lys Val Val Arg Leu Ile Lys Phe Leu Leu Lys  
 1 5 10 15

<210> 449

<211> 19

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 449

Lys Leu Pro Cys Arg Ser Asn Thr Phe Leu Asn Ile Phe Arg Arg Lys  
 1 5 10 15

Lys Pro Gly

15 <210> 450

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> CPP

<400> 450

Lys Lys Ile Cys Thr Arg Lys Pro Arg Phe Met Ser Ala Trp Ala Gln  
 1 5 10 15

<210> 451

<211> 18

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 451

Arg Gly Gly Arg Leu Ser Tyr Ser Arg Arg Arg Phe Ser Thr Ser Thr  
 1 5 10 15

30 Gly Arg

ES 2 722 924 T3

<210> 452

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<223> CPP

<400> 452

Arg Arg Leu Ser Tyr Ser Arg Arg Arg Phe  
1 5 10

<210> 453

10 <211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

15 <400> 453

Arg Gly Gly Arg Leu Ala Tyr Leu Arg Arg Arg Trp Ala Val Leu Gly  
1 5 10 15

Arg

<210> 454

<211> 28

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 454

Met Ala Asn Leu Gly Cys Trp Met Leu Val Leu Phe Val Ala Thr Trp  
1 5 10 15

Ser Asp Leu Gly Leu Cys Lys Lys Arg Pro Lys Pro  
20 25

25

<210> 455

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> CPP

<400> 455

ES 2 722 924 T3

Met Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Trp Ile Leu Val Leu Phe Val Ala  
1 5 10 15

Met Trp Ser Asp Val Gly Leu Cys Lys Lys Arg Pro Lys Pro  
20 25 30

<210> 456

<211> 38

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 456

Leu Leu Gly Asp Phe Phe Arg Lys Ser Lys Glu Lys Ile Gly Lys Glu  
1 5 10 15

Phe Lys Arg Ile Val Gln Arg Ile Lys Asp Phe Leu Arg Asn Leu Val  
20 25 30

Pro Arg Thr Glu Ser Cys  
35

10 <210> 457

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 457

Gly Ile Gly Lys Phe Leu His Ser Ala Lys Lys Trp Gly Lys Ala Phe  
1 5 10 15

Val Gly Gln Ile Met Asn Cys  
20

<210> 458

<211> 24

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 458

ES 2 722 924 T3

Thr Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Trp Pro Val Gly Arg Val His  
 1 5 10 15

Arg Leu Leu Arg Lys Gly Gly Cys  
 20

<210> 459

<211> 11

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 459

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

10 <210> 460

<211> 61

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 460

Glu Lys Arg Pro Arg Thr Ala Phe Ser Ser Glu Gln Leu Ala Arg Leu  
 1 5 10 15

Lys Arg Glu Phe Asn Glu Asn Arg Tyr Leu Thr Thr Glu Arg Arg Arg  
 20 25 30

Gln Gln Leu Ser Ser Glu Leu Gly Leu Asn Glu Ala Gln Ile Lys Ile  
 35 40 45

Trp Phe Gln Asn Lys Arg Ala Lys Ile Lys Lys Ser Thr  
 50 55 60

<210> 461

<211> 13

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 461

25 Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Pro Pro Gln  
 1 5 10



ES 2 722 924 T3

<210> 462

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<223> CPP

<400> 462

Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly  
1 5 10 15

Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val  
20 25

<210> 463

10 <211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

15 <400> 463

Gly Ala Leu Phe Leu Ala Phe Leu Ala Ala Ala Leu Ser Leu Met Gly  
1 5 10 15

Leu Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Arg Val  
20 25

<210> 464

<211> 10

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 464

Met Leu Leu Leu Thr Arg Arg Arg Ser Thr  
1 5 10

25 <210> 465

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 465

Cys Gly Asn Lys Arg Thr Arg Gly Cys  
1 5

<210> 466

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 466

10 Thr Ser Pro Leu Asn Ile His Asn Gly Gln Lys Leu  
1 5 10

<210> 467

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 467

Gly Leu Arg Lys Arg Leu Arg Lys Phe Arg Asn Lys Ile Lys Glu Lys  
1 5 10 15

<210> 468

20 <211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 468

Gly Leu Leu Glu Ala Leu Ala Glu Leu Leu Glu Gly Leu Arg Lys Arg  
1 5 10 15

Leu Arg Lys Phe Arg Asn Lys Ile Lys Glu Lys  
20 25

<210> 469

<211> 13

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 469

Cys Val Gln Trp Ser Leu Leu Arg Gly Tyr Gln Pro Cys  
1 5 10

<210> 470

<211> 16

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 470

10 Arg Gln Ile Lys Ile Phe Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
1 5 10 15

<210> 471

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 471

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

Ala Ala Ser Asn Ile  
20

<210> 472

20 <211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 472

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

Ala Ala Ser Asn Ile  
20

<210> 473

<211> 26

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 473

Asp Pro Lys Gly Asp Pro Lys Gly Val Thr Val Thr Val Thr Val Thr  
 1 5 10 15

5 Val Thr Gly Lys Gly Asp Pro Lys Pro Asp  
 20 25

<210> 474

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<223> CPP

<400> 474

Cys Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Pro Phe Val Tyr Leu Ile  
 1 5 10 15

<210> 475

15 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

20 <400> 475

Cys Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Pro Phe Val Tyr Leu Ile  
 1 5 10 15

<210> 476

<211> 6

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 476

Pro Phe Val Tyr Leu Ile  
 1 5

30 <210> 477

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 477

5                                   Asn Lys Pro Ile Leu Val Phe Tyr  
                                   1                                   5

<210> 478  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 478

                                  Tyr Lys Gln Cys His Lys Lys Gly Gly Lys Lys Gly Ser Gly  
                                   1                                   5                                   10

<210> 479

15 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP

20 <220>  
 <221> características misceláneas  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural  
 <400> 479

25                                   Tyr Lys Gln Cys His Lys Lys Gly Gly Xaa Lys Lys Gly Ser Gly  
                                   1                                   5                                   10                                   15

<210> 480  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 480

                                  Gly Ser Gly Lys Lys Gly Gly Lys Lys His Cys Gln Lys Tyr  
                                   1                                   5                                   10

<210> 481

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> CPP

<400> 481

Gly Ser Gly Lys Lys Gly Gly Lys Lys Ile Cys Gln Lys Tyr  
 1 5 10

<210> 482

<211> 16

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 482

Tyr Thr Ala Ile Ala Trp Val Lys Ala Phe Ile Arg Lys Leu Arg Lys  
 1 5 10 15

<210> 483

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CPP

<400> 483

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

Gly

<210> 484

25 <211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

30 <400> 484

ES 2 722 924 T3

Leu Ile Arg Leu Trp Ser His Leu Ile His Ile Trp Phe Gln Asn Arg  
 1 5 10 15

Arg Leu Lys Trp Lys Lys Lys  
 20

<210> 485

<211> 34

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 485

Lys Lys Lys Lys Lys Lys Gly Gly Phe Leu Gly Phe Trp Arg Gly Glu  
 1 5 10 15

Asn Gly Arg Lys Thr Arg Ser Ala Tyr Glu Arg Met Cys Ile Leu Lys  
 20 25 30

Gly Lys

10 <210> 486

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 486

Arg Leu Ser Gly Met Asn Glu Val Leu Ser Phe Arg Trp Leu  
 1 5 10

<210> 487

<211> 13

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 487

Gly Pro Phe His Phe Tyr Gln Phe Leu Phe Pro Pro Val  
 1 5 10

25

<210> 488

<211> 13

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 488

5 Gly Ser Pro Trp Gly Leu Gln His His Pro Pro Arg Thr  
 1 5 10

<210> 489  
 <211> 41  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 489

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

Glu Ile Leu Leu Pro Asn Asn Tyr Asn Ala Tyr Glu Ser Tyr Lys Tyr  
 20 25 30

Pro Gly Met Phe Ile Ala Leu Ser Lys  
 35 40

<210> 490

15 <211> 26  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP

20 <400> 490

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

Val Gln Arg Lys Arg Gln Lys Leu Met Pro  
 20 25

<210> 491  
 <211> 23  
 <212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 491



ES 2 722 924 T3

Met Gly Leu Gly Leu His Leu Leu Val Leu Ala Ala Ala Leu Gln Gly  
 1 5 10 15

Ala Lys Lys Lys Arg Lys Val  
 20

<210> 492

<211> 30

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 492

Trp Glu Ala Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu His  
 1 5 10 15

10 Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Glu Ala Leu Ala Ala  
 20 25 30

<210> 493

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 493

Gly Leu Phe Glu Ala Leu Leu Glu Leu Leu Glu Ser Leu Trp Glu Leu  
 1 5 10 15

Leu Leu Glu Ala  
 20

<210> 494

20 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 494

Gly Leu Phe Lys Ala Leu Leu Lys Leu Leu Lys Ser Leu Trp Lys Leu  
 1 5 10 15

Leu Leu Lys Ala  
 20

<210> 495

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> CPP

<400> 495

Gly Leu Phe Arg Ala Leu Leu Arg Leu Leu Arg Ser Leu Trp Arg Leu  
 1 5 10 15

Leu Leu Arg Ala  
 20

<210> 496

<211> 23

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 496

Cys Gly Ala Tyr Asp Leu Arg Arg Arg Glu Arg Gln Ser Arg Leu Arg  
 1 5 10 15

Arg Arg Glu Arg Gln Ser Arg  
 20

15

<210> 497

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CPP

<400> 497

Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser  
 1 5 10 15

Cys

<210> 498

25 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 498

Cys Val Lys Arg Gly Leu Lys Leu Arg His Val Arg Pro Arg Val Thr  
1 5 10 15

Arg Asp Val

<210> 499

<211> 17

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 499

10 Cys Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys  
1 5 10 15

Lys

<210> 500

<211> 15

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 500

Pro Pro Lys Lys Ser Ala Gln Cys Leu Arg Tyr Lys Lys Pro Glu  
1 5 10 15

20 <210> 501

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 501

Asp Pro Val Asp Thr Pro Asn Pro Thr Arg Arg Lys Pro Gly Lys  
1 5 10 15

<210> 502

<211> 13

30 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP

<400> 502

Lys Arg Val Ser Arg Asn Lys Ser Glu Lys Lys Arg Arg  
 1 5 10

<210> 503

5 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 503

Gly Arg Arg His His Cys Arg Ser Lys Ala Lys Arg Ser Arg His His  
 1 5 10 15

<210> 504

<211> 16

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 504

Ser Ala Arg His His Cys Arg Ser Lys Ala Lys Arg Ser Arg His His  
 1 5 10 15

20 <210> 505

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 505

Ser Arg Ala His His Cys Arg Ser Lys Ala Lys Arg Ser Arg His His  
 1 5 10 15

<210> 506

<211> 16

30 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 506

ES 2 722 924 T3

Ser Arg Arg Ala His Cys Arg Ser Lys Ala Lys Arg Ser Arg His His  
 1 5 10 15

<210> 507

<211> 16

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 507

Ser Arg Arg His Ala Cys Arg Ser Lys Ala Lys Arg Ser Arg His His  
 1 5 10 15

10 <210> 508

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 508

Ser Arg Arg His His Ala Arg Ser Lys Ala Lys Arg Ser Arg His His  
 1 5 10 15

<210> 509

<211> 16

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 509

Ser Arg Arg His His Cys Arg Ala Lys Ala Lys Arg Ser Arg His His  
 1 5 10 15

25 <210> 510

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> CPP

<400> 510

Ser Arg Arg His His Cys Arg Ser Ala Ala Lys Arg Ser Arg His His  
 1 5 10 15

<210> 511

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> CPP

<400> 511

Ser Arg Arg His His Cys Arg Ser Lys Ala Ala Arg Ser Arg His His  
1 5 10 15

<210> 512

<211> 16

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 512

Ser Arg Arg His His Cys Arg Ser Lys Ala Lys Ala Ser Arg His His  
15 1 5 10 15

<210> 513

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CPP

<400> 513

Ser Arg Arg His His Cys Arg Ser Lys Ala Lys Arg Ala Arg His His  
1 5 10 15

<210> 514

25 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

30 <400> 514

Ser Arg Arg His His Cys Arg Ser Lys Ala Lys Arg Ser Ala His His  
1 5 10 15

<210> 515

<211> 13

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 515

5                   Arg Arg His His Cys Arg Ser Lys Ala Lys Arg Ser Arg  
                   1                   5                   10

<210> 516  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 516

                  Gly Arg Lys Gly Lys His Lys Arg Lys Lys Leu Pro  
                   1                   5                   10

<210> 517

15 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP

20 <400> 517

                  Gly Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys  
                   1                   5                   10

<210> 518  
 <211> 18  
 <212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 518

                  Gly Lys Arg Val Ala Lys Arg Lys Leu Ile Glu Gln Asn Arg Glu Arg  
                   1                   5                   10                   15

                  Arg Arg

30 <210> 519  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

ES 2 722 924 T3

<220>

<223> CPP

<400> 519

Gly Arg Lys Leu Lys Lys Lys Lys Asn Glu Lys Glu Asp Lys Arg Pro  
1 5 10 15

Arg Thr

5 <210> 520

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> CPP

<400> 520

Gly Lys Lys Thr Asn Leu Phe Ser Ala Leu Ile Lys Lys Lys Lys Thr  
1 5 10 15

Ala

<210> 521

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 521

Gly Arg Arg Glu Arg Asn Lys Met Ala Ala Ala Lys Cys Arg Asn Arg  
1 5 10 15

20 Arg Arg

<210> 522

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> CPP

<400> 522

Gly Lys Arg Ala Arg Asn Thr Glu Ala Ala Arg Arg Ser Arg Ala Arg  
1 5 10 15

Lys Leu



ES 2 722 924 T3

<210> 523

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<223> CPP

<400> 523

Gly Arg Arg Arg Arg Ala Thr Ala Lys Tyr Arg Thr Ala His  
1 5 10

<210> 524

10 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

15 <400> 524

Gly Lys Arg Arg Arg Arg Ala Thr Ala Lys Tyr Arg Ser Ala His  
1 5 10 15

<210> 525

<211> 12

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 525

Gly Arg Arg Arg Arg Lys Arg Leu Ser His Arg Thr  
1 5 10

25 <210> 526

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <223> CPP

<400> 526

Gly Arg Arg Arg Arg Arg Glu Arg Asn Lys  
1 5 10

<210> 527

<211> 16

ES 2 722 924 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

5 <400> 527

Gly Lys His Arg His Glu Arg Gly His His Arg Asp Arg Arg Glu Arg  
1 5 10 15

<210> 528

<211> 17

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 528

Gly Lys Lys Lys Arg Lys Leu Ser Asn Arg Glu Ser Ala Lys Arg Ser  
1 5 10 15

Arg

15 <210> 529

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> CPP

<400> 529

Met Ile Ile Tyr Arg Asp Leu Ile Ser His  
1 5 10

<210> 530

<211> 9

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 530

30 Met Ile Ile Tyr Arg Asp Leu Ile Ser  
1 5

<210> 531

<211> 8

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial  
<220>  
<223> CPP  
<400> 531

5 Met Ile Ile Tyr Arg Asp Leu Ile  
1 5

<210> 532  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

10 <220>  
<223> CPP  
<400> 532

Ile Ile Tyr Arg Asp Leu Ile Ser His  
1 5

<210> 533

15 <211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial  
<220>  
<223> CPP

20 <400> 533

Met Ile Ile Tyr Arg Asp Leu  
1 5

<210> 534  
<211> 6  
<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial  
<220>  
<223> CPP  
<400> 534

Met Ile Ile Tyr Arg Asp  
1 5

30 <210> 535  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial  
<220>

35 <223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 535

Ile Tyr Arg Asp Leu Ile Ser His  
1 5

<210> 536

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 536

10 Ala Ile Ile Tyr Arg Asp Leu Ile Ser  
1 5

<210> 537

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 537

Met Ala Ile Tyr Arg Asp Leu Ile Ser  
1 5

<210> 538

20 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 538

Met Ile Ala Tyr Arg Asp Leu Ile Ser  
1 5

<210> 539

<211> 9

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 539

Met Ile Ile Ala Arg Asp Leu Ile Ser  
1 5

ES 2 722 924 T3

<210> 540

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<223> CPP

<400> 540

Met Ile Ile Tyr Ala Asp Leu Ile Ser  
1 5

<210> 541

10 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

15 <400> 541

Met Ile Ile Tyr Arg Ala Leu Ile Ser  
1 5

<210> 542

<211> 9

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 542

Met Ile Ile Tyr Arg Asp Ala Ile Ser  
1 5

25 <210> 543

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <223> CPP

<400> 543

Met Ile Ile Tyr Arg Asp Leu Ala Ser  
1 5

<210> 544

<211> 9

ES 2 722 924 T3

<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial  
<220>  
<223> CPP  
5 <400> 544  
Met Ile Ile Tyr Arg Asp Leu Ile Ala  
1 5  
<210> 545  
<211> 11  
<212> PRT  
10 <213> Secuencia Artificial  
<220>  
<223> CPP  
<400> 545  
Met Ile Ile Tyr Arg Asp Leu Ile Ser Lys Lys  
1 5 10  
15 <210> 546  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial  
<220>  
20 <223> CPP  
<400> 546  
Met Ile Ile Tyr Arg Asp Lys Lys Ser His  
1 5 10  
<210> 547  
<211> 10  
25 <212> PRT  
<213> Secuencia Artificial  
<220>  
<223> CPP  
<400> 547  
Met Ile Ile Phe Arg Asp Leu Ile Ser His  
30 1 5 10  
<210> 548  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial  
35 <220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP

<400> 548

Met Ile Ile Ser Arg Asp Leu Ile Ser His  
1 5 10

<210> 549

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 549

Gln Ile Ile Ser Arg Asp Leu Ile Ser His  
1 5 10

<210> 550

<211> 10

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 550

Cys Ile Ile Ser Arg Asp Leu Ile Ser His  
1 5 10

20 <210> 551

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 551

Met Ile Ile Tyr Arg Ala Leu Ile Ser His Lys Lys  
1 5 10

<210> 552

<211> 12

30 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 552

ES 2 722 924 T3

Met Ile Ile Tyr Arg Ile Ala Ala Ser His Lys Lys  
 1 5 10

<210> 553

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 553

Met Ile Ile Arg Arg Asp Leu Ile Ser Glu  
 1 5 10

10 <210> 554

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 554

Met Ile Ile Tyr Arg Ala Glu Ile Ser His  
 1 5 10

<210> 555

<211> 10

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 555

Met Ile Ile Tyr Ala Arg Arg Ala Glu Glu  
 1 5 10

25 <210> 556

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> CPP

<400> 556

Met Ile Ile Phe Arg Ile Ala Ala Ser His Lys Lys  
 1 5 10

<210> 557



ES 2 722 924 T3

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> CPP

<400> 557

Met Ile Ile Phe Arg Ala Leu Ile Ser His Lys Lys  
1 5 10

<210> 558

<211> 12

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 558

Met Ile Ile Phe Arg Ala Ala Ala Ser His Lys Lys  
1 5 10

15

<210> 559

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CPP

<400> 559

Phe Ile Ile Phe Arg Ile Ala Ala Ser His Lys Lys  
1 5 10

<210> 560

25 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

30 <400> 560

Leu Ile Ile Phe Arg Ile Ala Ala Ser His Lys Lys  
1 5 10

<210> 561

<211> 12

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 561

5 Trp Ile Ile Phe Arg Ile Ala Ala Ser His Lys Lys  
 1 5 10

<210> 562  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 562

Trp Ile Ile Phe Arg Ala Ala Ala Ser His Lys Lys  
 1 5 10

<210> 563  
 15 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP

20 <400> 563

Trp Ile Ile Phe Arg Ala Leu Ile Ser His Lys Lys  
 1 5 10

<210> 564  
 <211> 12  
 <212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 564

Met Ile Ile Phe Arg Ile Ala Ala Tyr His Lys Lys  
 1 5 10

30 <210> 565  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP

<400> 565

Trp Ile Ile Phe Arg Ile Ala Ala Tyr His Lys Lys  
1 5 10

<210> 566

5 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 566

Met Ile Ile Phe Arg Ile Ala Ala Thr His Lys Lys  
1 5 10

<210> 567

<211> 12

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 567

Trp Ile Ile Phe Arg Ile Ala Ala Thr His Lys Lys  
1 5 10

20 <210> 568

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 568

Met Ile Ile Phe Lys Ile Ala Ala Ser His Lys Lys  
1 5 10

<210> 569

<211> 12

30 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 569

ES 2 722 924 T3

Trp Ile Ile Phe Lys Ile Ala Ala Ser His Lys Lys  
1 5 10

<210> 570

<211> 12

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 570

Met Ile Ile Phe Ala Ile Ala Ala Ser His Lys Lys  
1 5 10

10 <210> 571

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 571

Leu Ile Ile Phe Arg Ile Leu Ile Ser His Lys Lys  
1 5 10

<210> 572

<211> 12

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 572

Met Ile Ile Phe Arg Ile Leu Ile Ser His Lys Lys  
1 5 10

25 <210> 573

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> CPP

<400> 573

Leu Ile Ile Phe Arg Ile Leu Ile Ser His Arg Arg  
1 5 10

<210> 574

ES 2 722 924 T3

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> CPP

<400> 574

Leu Ile Ile Phe Arg Ile Leu Ile Ser His His His  
1 5 10

<210> 575

<211> 11

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 575

Leu Ile Ile Phe Arg Ile Leu Ile Ser His Lys  
1 5 10

15

<210> 576

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CPP

<400> 576

Leu Ile Ile Phe Arg Ile Leu Ile Ser His Arg  
1 5 10

<210> 577

25 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

30 <400> 577

Leu Ile Ile Phe Arg Ile Leu Ile Ser His  
1 5 10

<210> 578

<211> 12

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 578

5                   Leu Ile Ile Phe Ala Ile Ala Ala Ser His Lys Lys  
                  1                   5                   10

<210> 579

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<223> CPP

<400> 579

                  Leu Ile Ile Phe Ala Ile Leu Ile Ser His Lys Lys  
                  1                   5                   10

<210> 580

15 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

20 <400> 580

                  Arg Ile Leu Gln Gln Leu Leu Phe Ile His Phe Arg Ile Gly Cys Arg  
                  1                   5                   10                   15

                  His Ser Arg Ile  
                                  20

<210> 581

<211> 17

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 581

                  Arg Ile Leu Gln Gln Leu Leu Phe Ile His Phe Arg Ile Gly Cys Arg  
                  1                   5                   10                   15

                  His

30 <210> 582

ES 2 722 924 T3

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> CPP

<400> 582

Arg Ile Leu Gln Gln Leu Leu Phe Ile His Phe Arg Ile Gly Cys  
 1 5 10 15

<210> 583

<211> 10

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 583

Arg Ile Phe Ile His Phe Arg Ile Gly Cys  
 1 5 10

15

<210> 584

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CPP

<400> 584

Arg Ile Phe Ile Arg Ile Gly Cys  
 1 5

<210> 585

25 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

30 <400> 585

Arg Ile Leu Gln Gln Leu Leu Phe Ile His Phe  
 1 5 10

<210> 586

<211> 6

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial  
<220>  
<223> CPP  
<400> 586

5 Arg Ile Phe Ile Gly Cys  
1 5

<210> 587  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

10 <220>  
<223> CPP  
<400> 587

Phe Ile Arg Ile Gly Cys  
1 5

<210> 588

15 <211> 22  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial  
<220>  
<223> CPP

20 <400> 588

Asp Thr Trp Ala Gly Val Glu Ala Ile Ile Arg Ile Leu Gln Gln Leu  
1 5 10 15

Leu Phe Ile His Phe Arg  
20

<210> 589  
<211> 5  
<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial  
<220>  
<223> CPP  
<400> 589

Ile Gly Cys Arg His  
1 5

30 <210> 590  
<211> 23  
<212> PRT



ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 590

Gly Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gly Arg Arg Arg Thr His Arg Leu  
1 5 10 15

Pro Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
20

5

<210> 591

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> CPP

<400> 591

Lys Arg Ile Ile Gln Arg Ile Leu Ser Arg Asn Ser  
1 5 10

<210> 592

15

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

20

<400> 592

Lys Arg Ile His Pro Arg Leu Thr Arg Ser Ile Arg  
1 5 10

<210> 593

<211> 12

<212> PRT

25

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 593

Pro Pro Arg Leu Arg Lys Arg Arg Gln Leu Asn Met  
1 5 10

30

<210> 594

<211> 12

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 594

		<b>Met</b>	<b>His</b>	<b>Lys</b>	<b>Arg</b>	<b>Pro</b>	<b>Thr</b>	<b>Thr</b>	<b>Pro</b>	<b>Ser</b>	<b>Arg</b>	<b>Lys</b>	<b>Met</b>
5		1				5					10		

<210> 595

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<223> CPP

<400> 595

		<b>Arg</b>	<b>Gln</b>	<b>Arg</b>	<b>Ser</b>	<b>Arg</b>	<b>Arg</b>	<b>Arg</b>	<b>Pro</b>	<b>Leu</b>	<b>Asn</b>	<b>Ile</b>	<b>Arg</b>
		1					5					10	

15 <210> 596

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> CPP

<400> 596

		<b>Arg</b>	<b>Ile</b>	<b>Arg</b>	<b>Met</b>	<b>Ile</b>	<b>Gln</b>	<b>Asn</b>	<b>Leu</b>	<b>Ile</b>	<b>Lys</b>	<b>Lys</b>	<b>Thr</b>
		1				5					10		

<210> 597

<211> 12

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 597

		<b>Ser</b>	<b>Arg</b>	<b>Arg</b>	<b>Lys</b>	<b>Arg</b>	<b>Gln</b>	<b>Arg</b>	<b>Ser</b>	<b>Asn</b>	<b>Met</b>	<b>Arg</b>	<b>Ile</b>
30		1				5					10		

<210> 598

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

35 <220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP

<400> 598

Gln Arg Ile Arg Lys Ser Lys Ile Ser Arg Thr Leu  
1 5 10

<210> 599

5 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 599

Pro Ser Lys Arg Leu Leu His Asn Asn Leu Arg Arg  
1 5 10

<210> 600

<211> 12

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 600

His Arg His Ile Arg Arg Gln Ser Leu Ile Met Leu  
1 5 10

20 <210> 601

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 601

Pro Gln Asn Arg Leu Gln Ile Arg Arg His Ser Lys  
1 5 10

<210> 602

<211> 12

30 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 602

ES 2 722 924 T3

Pro Pro His Asn Arg Ile Gln Arg Arg Leu Asn Met  
1 5 10

<210> 603

<211> 12

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 603

Ser Met Leu Lys Arg Asn His Ser Thr Ser Asn Arg  
1 5 10

10 <210> 604

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 604

Gly Ser Arg His Pro Ser Leu Ile Ile Pro Arg Gln  
1 5 10

<210> 605

20 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 605

Ser Pro Met Gln Lys Thr Met Asn Leu Pro Pro Met  
1 5 10

<210> 606

<211> 12

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 606

Asn Lys Arg Ile Leu Ile Arg Ile Met Thr Arg Pro  
1 5 10

ES 2 722 924 T3

<210> 607

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<223> CPP

<400> 607

His Gly Trp Glx Ile His Gly Leu Leu His Arg Ala  
1 5 10

<210> 608

10 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

15 <400> 608

Ala Val Pro Ala Lys Lys Arg Glx Lys Ser Val  
1 5 10

<210> 609

<211> 11

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 609

Pro Asn Thr Arg Val Arg Pro Asp Val Ser Phe  
1 5 10

25 <210> 610

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <223> CPP

<400> 610

Leu Thr Arg Asn Tyr Glu Ala Trp Val Pro Thr Pro  
1 5 10

<210> 611

<211> 13

ES 2 722 924 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

5 <400> 611

Ser Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Ser His  
1 5 10

<210> 612

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 612

Tyr Ser His Ile Ala Thr Leu Pro Phe Thr Pro Thr  
1 5 10

15 <210> 613

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> CPP

<400> 613

Ser Tyr Ile Gln Arg Thr Pro Ser Thr Thr Leu Pro  
1 5 10

<210> 614

25 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

30 <400> 614

Ala Val Pro Ala Glu Asn Ala Leu Asn Asn Pro Phe  
1 5 10

<210> 615

<211> 12

<212> PRT

35 <213> Secuencia Artificial

ES 2 722 924 T3

<220>

<223> CPP

<400> 615

Ser Phe His Gln Phe Ala Arg Ala Thr Leu Ala Ser  
1 5 10

5 <210> 616

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> CPP

<400> 616

Gln Ser Pro Thr Asp Phe Thr Phe Pro Asn Pro Leu  
1 5 10

<210> 617

<211> 12

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 617

His Phe Ala Ala Trp Gly Gly Trp Ser Leu Val His  
1 5 10

20

<210> 618

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> CPP

<400> 618

His Ile Gln Leu Ser Pro Phe Ser Gln Ser Trp Arg  
1 5 10

<210> 619

30 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 619

Leu Thr Met Pro Ser Asp Leu Gln Pro Val Leu Trp  
1 5 10

<210> 620

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 620

10 Phe Gln Pro Tyr Asp His Pro Ala Glu Val Ser Tyr  
1 5 10

<210> 621

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 621

Phe Asp Pro Phe Phe Trp Lys Tyr Ser Pro Arg Asp  
1 5 10

<210> 622

20 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 622

Phe Ala Pro Trp Asp Thr Ala Ser Phe Met Leu Gly  
1 5 10

<210> 623

<211> 12

30 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 623



ES 2 722 924 T3

Phe Thr Tyr Lys Asn Phe Phe Trp Leu Pro Glu Leu  
1 5 10

<210> 624

<211> 12

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 624

Ser Ala Thr Gly Ala Pro Trp Lys Met Trp Val Arg  
1 5 10

10 <210> 625

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 625

Ser Leu Gly Trp Met Leu Pro Phe Ser Pro Pro Phe  
1 5 10

<210> 626

<211> 12

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 626

Ser His Ala Phe Thr Trp Pro Thr Tyr Leu Gln Leu  
1 5 10

25

<210> 627

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> CPP

<400> 627

Ser His Asn Trp Leu Pro Leu Trp Pro Leu Arg Pro  
1 5 10

<210> 628

ES 2 722 924 T3

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> CPP

<400> 628

Ser Trp Leu Pro Tyr Pro Trp His Val Pro Ser Ser  
1 5 10

<210> 629

<211> 12

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 629

Ser Trp Trp Thr Pro Trp His Val His Ser Glu Ser  
15 1 5 10

<210> 630

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CPP

<400> 630

Ser Trp Ala Gln His Leu Ser Leu Pro Pro Val Leu  
1 5 10

<210> 631

25 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

30 <400> 631

Ser Ser Ser Ile Phe Pro Pro Trp Leu Ser Phe Phe  
1 5 10

<210> 632

<211> 12

35 <212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 632

5                    Leu Asn Val Pro Pro Ser Trp Phe Leu Ser Gln Arg  
                     1                    5                    10

<210> 633  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 633

                    Leu Asp Ile Thr Pro Phe Leu Ser Leu Thr Leu Pro  
                     1                    5                    10

<210> 634  
 15 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP

20 <400> 634

                    Leu Pro His Pro Val Leu His Met Gly Pro Leu Arg  
                     1                    5                    10

<210> 635  
 <211> 12  
 <212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> CPP  
 <400> 635

                    Val Ser Lys Gln Pro Tyr Tyr Met Trp Asn Gly Asn  
                     1                    5                    10

30 <210> 636  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP

<400> 636

<b>Asn</b>	<b>Tyr</b>	<b>Thr</b>	<b>Thr</b>	<b>Tyr</b>	<b>Lys</b>	<b>Ser</b>	<b>His</b>	<b>Phe</b>	<b>Gln</b>	<b>Asp</b>	<b>Arg</b>
1				5					10		

<210> 637

5 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 637

<b>Ala</b>	<b>Ile</b>	<b>Pro</b>	<b>Asn</b>	<b>Asn</b>	<b>Gln</b>	<b>Leu</b>	<b>Gly</b>	<b>Phe</b>	<b>Pro</b>	<b>Phe</b>	<b>Lys</b>
1				5					10		

<210> 638

<211> 12

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 638

<b>Asn</b>	<b>Ile</b>	<b>Glu</b>	<b>Asn</b>	<b>Ser</b>	<b>Thr</b>	<b>Leu</b>	<b>Ala</b>	<b>Thr</b>	<b>Pro</b>	<b>Leu</b>	<b>Ser</b>
1				5					10		

20 <210> 639

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 639

<b>Tyr</b>	<b>Pro</b>	<b>Tyr</b>	<b>Asp</b>	<b>Ala</b>	<b>Asn</b>	<b>His</b>	<b>Thr</b>	<b>Arg</b>	<b>Ser</b>	<b>Pro</b>	<b>Thr</b>
1				5					10		

<210> 640

<211> 12

30 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 640

ES 2 722 924 T3

Asp Pro Ala Thr Asn Pro Gly Pro His Phe Pro Arg

1 5 10

<210> 641

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 641

Thr Leu Pro Ser Pro Leu Ala Leu Leu Thr Val His

10 1 5 10

<210> 642

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 642

His Pro Gly Ser Pro Phe Pro Pro Glu His Arg Pro

1 5 10

<210> 643

20 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 643

Thr Ser His Thr Asp Ala Pro Pro Ala Arg Ser Pro

1 5 10

<210> 644

<211> 12

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 644

Met Thr Pro Ser Ser Leu Ser Thr Leu Pro Trp Pro

1 5 10

ES 2 722 924 T3

<210> 645

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<223> CPP

<400> 645

Val Leu Gly Gln Ser Gly Tyr Leu Met Pro Met Arg  
1 5 10

<210> 646

10 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

15 <400> 646

Gln Pro Ile Ile Ile Thr Ser Pro Tyr Leu Pro Ser  
1 5 10

<210> 647

<211> 12

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 647

Thr Pro Lys Thr Met Thr Gln Thr Tyr Asp Phe Ser  
1 5 10

25 <210> 648

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <223> CPP

<400> 648

Asn Ser Gly Thr Met Gln Ser Ala Ser Arg Ala Thr  
1 5 10

<210> 649

<211> 12

ES 2 722 924 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

5 <400> 649

Gln Ala Ala Ser Arg Val Glu Asn Tyr Met His Arg  
 1 5 10

<210> 650

<211> 12

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 650

15 His Gln His Lys Pro Pro Pro Leu Thr Asn Asn Trp  
 1 5 10

<210> 651

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CPP

<400> 651

Ser Asn Pro Trp Asp Ser Leu Leu Ser Val Ser Thr  
 1 5 10

<210> 652

25 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

30 <400> 652

Lys Thr Ile Glu Ala His Pro Pro Tyr Tyr Ala Ser  
 1 5 10

<210> 653

<211> 12

<212> PRT

35 <213> Secuencia Artificial

ES 2 722 924 T3

<220>

<223> CPP

<400> 653

Glu Pro Asp Asn Trp Ser Leu Asp Phe Pro Arg Arg  
1 5 10

5 <210> 654

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> CPP

<400> 654

His Gln His Lys Pro Pro Pro Leu Thr Asn Asn Trp  
1 5 10

<210> 655

<211> 20

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 655

Gly Leu Trp Arg Ala Leu Trp Arg Leu Leu Arg Ser Leu Trp Arg Leu  
1 5 10 15

Leu Trp Lys Ala  
20

20

<210> 656

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> CPP

<400> 656

Gly Leu Trp Arg Ala Leu Trp Arg Ala Leu Trp Arg Ser Leu Trp Lys  
1 5 10 15

Leu Lys Arg Lys Val  
20

<210> 657

30 <211> 20



<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

5 <400> 657

Gly Leu Trp Arg Ala Leu Trp Arg Ala Leu Arg Ser Leu Trp Lys Leu  
1 5 10 15

Lys Arg Lys Val  
20

<210> 658

<211> 20

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 658

Gly Leu Trp Arg Ala Leu Trp Arg Gly Leu Arg Ser Leu Trp Lys Leu  
1 5 10 15

Lys Arg Lys Val  
20

15 <210> 659

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> CPP

<400> 659

Gly Leu Trp Arg Ala Leu Trp Arg Gly Leu Arg Ser Leu Trp Lys Lys  
1 5 10 15

Lys Arg Lys Val  
20

<210> 660

<211> 21

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 660

Gly Leu Trp Arg Ala Leu Trp Arg Ala Leu Trp Arg Ser Leu Trp Lys  
1 5 10 15

Leu Lys Trp Lys Val  
20

<210> 661

<211> 21

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 661

Gly Leu Trp Arg Ala Leu Trp Arg Ala Leu Trp Arg Ser Leu Trp Lys  
1 5 10 15

Ser Lys Arg Lys Val  
20

10

<210> 662

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 662

Gly Leu Trp Arg Ala Leu Trp Arg Ala Leu Trp Arg Ser Leu Trp Lys  
1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Val  
20

<210> 663

20 <211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 663

ES 2 722 924 T3

Gly Leu Trp Arg Ala Leu Trp Arg Ala Leu Trp Arg Ser Leu Trp Lys  
1 5 10 15

Leu Lys Arg Lys Val  
20

<210> 664

<211> 27

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 664

Gly Leu Trp Arg Ala Leu Trp Arg Leu Leu Arg Ser Leu Trp Arg Leu  
1 5 10 15

Leu Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val  
20 25

10 <210> 665

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 665

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

<210> 666

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 666

Pro Ala Arg Ala Ala Arg Arg Ala Ala Arg Arg  
1 5 10

25 <210> 667

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP

<400> 667

Tyr Pro Arg Ala Ala Arg Arg Ala Ala Arg Arg  
1 5 10

<210> 668

5 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 668

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

<210> 669

<211> 11

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 669

Tyr Gly Arg Ala Ala Arg Arg Ala Ala Arg Arg  
1 5 10

20 <210> 670

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 670

Tyr Ala Arg Glu Ala Arg Arg Ala Ala Arg Arg  
1 5 10

<210> 671

<211> 11

30 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 671

ES 2 722 924 T3

Tyr Glu Arg Glu Ala Arg Arg Ala Ala Arg Arg  
1 5 10

<210> 672

<211> 11

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 672

Tyr Lys Arg Ala Ala Arg Arg Ala Ala Arg Arg  
1 5 10

10 <210> 673

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 673

Tyr Ala Arg Lys Ala Arg Arg Ala Ala Arg Arg  
1 5 10

<210> 674

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 674

Tyr Lys Arg Lys Ala Arg Arg Ala Ala Arg Arg  
1 5 10

25

<210> 675

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> CPP

<400> 675

Tyr Gly Arg Arg Ala Arg Arg Ala Ala Arg Arg  
1 5 10

<210> 676

ES 2 722 924 T3

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> CPP

<400> 676

Tyr Gly Arg Arg Ala Arg Arg Arg Ala Arg Arg  
1 5 10

<210> 677

<211> 11

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 677

Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
1 5 10

15

<210> 678

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20

<220>

<223> CPP

<400> 678

Tyr Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
1 5 10

<210> 679

25

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

30

<400> 679

Gly Lys Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu  
1 5 10 15

<210> 680

<211> 39

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 680

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Arg Lys  
1 5 10 15

Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Arg Lys Lys Arg Arg  
20 25 30

Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln  
35

5

<210> 681

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> CPP

<400> 681

Gly Glu Gln Ile Ala Gln Leu Ile Ala Gly Tyr Ile Asp Ile Ile Leu  
1 5 10 15

Lys Lys Lys Lys Ser Lys  
20

<210> 682

15

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

20

<400> 682

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

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln  
20 25

<210> 683

<211> 29

<212> PRT

25

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP

<400> 683

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

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Cys  
20 25

<210> 684

5 <211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 684

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Cys Ala Ala Val  
1 5 10 15

Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro  
20 25

<210> 685

<211> 29

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 685

Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Arg Gly Gly Asp Ile Met Gly Glu Trp  
1 5 10 15

Gly Asn Glu Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Leu Gly  
20 25

20 <210> 686

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 686



ES 2 722 924 T3

Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Arg Gly Gly Asp Ile Met Gly Glu Trp  
1 5 10 15

Gly Asn Glu Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Leu Gly  
20 25

<210> 687

<211> 25

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 687

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

Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Gly  
20 25

10 <210> 688

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> CPP

<400> 688

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

Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
20

<210> 689

<211> 16

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 689

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

<210> 690

<211> 28

<212> PRT

ES 2 722 924 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 690

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

5 Ser Gly Ala Ser Gly Leu Asp Lys Arg Asp Tyr Val  
20 25

<210> 691

<211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<223> CPP

<400> 691

Leu Leu Glu Thr Leu Leu Lys Pro Phe Gln Cys Arg Ile Cys Met Arg  
1 5 10 15

Asn Phe Ser Thr Arg Gln Ala Arg Arg Asn His Arg Arg Arg His Arg  
20 25 30

Arg

<210> 692

15 <211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

20 <400> 692

Ala Ala Val Ala Cys Arg Ile Cys Met Arg Asn Phe Ser Thr Arg Gln  
1 5 10 15

Ala Arg Arg Asn His Arg Arg Arg His Arg Arg  
20 25

<210> 693

<211> 35

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP

<400> 693

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
1 5 10 15

Asp Ile Met Gly Glu Trp Gly Asn Glu Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly  
20 25 30

Phe Leu Gly  
35

<210> 694

5 <211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 694

Ser Gly Arg Gly Lys Gln Gly Gly Lys Ala Arg Ala Lys Ala Lys Thr  
1 5 10 15

Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val His Arg  
20 25 30

Leu Leu Arg Lys Gly  
35

<210> 695

<211> 38

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 695

Ser Gly Arg Gly Lys Gln Gly Gly Lys Ala Arg Ala Lys Ala Lys Thr  
1 5 10 15

Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val His Arg  
20 25 30

Leu Leu Arg Lys Gly Cys  
35

20

<210> 696

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

5 <400> 696

Lys Lys Asp Gly Lys Lys Arg Lys Arg Ser Arg Lys Glu Ser Tyr Ser  
1 5 10 15

Val Tyr Val Tyr Lys Val Leu Lys Gln  
20 25

<210> 697

<211> 36

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 697

Lys Gly Ser Lys Lys Ala Val Thr Lys Ala Gln Lys Lys Asp Gly Lys  
1 5 10 15

Lys Arg Lys Arg Ser Arg Lys Glu Ser Tyr Ser Val Tyr Val Tyr Lys  
20 25 30

Val Leu Lys Gln  
35

15 <210> 698

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> CPP

<400> 698

Lys Glu Thr Trp Trp Glu Thr Trp Trp Thr Glu Trp Ser Gln Pro Gly  
1 5 10 15

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln  
20 25

<210> 699

25 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

ES 2 722 924 T3

<220>

<223> CPP

<400> 699

Arg Val Ile Arg Trp Phe Gln Asn Lys Arg Cys Lys Asp Lys Lys  
1 5 10 15

5 <210> 700

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> CPP

<400> 700

Leu Gly Leu Leu Leu Arg His Leu Arg His His Ser Asn Leu Leu Ala  
1 5 10 15

Asn Ile

<210> 701

<211> 16

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 701

Lys Leu Trp Ser Ala Trp Pro Ser Leu Trp Ser Ser Leu Trp Lys Pro  
1 5 10 15

20

<210> 702

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> CPP

<400> 702

Gly Leu Gly Ser Leu Leu Lys Lys Ala Gly Lys Lys Leu Lys Gln Pro  
1 5 10 15

Lys Ser Lys Arg Lys Val  
20

30 <210> 703

<211> 12

ES 2 722 924 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

5 <400> 703

Phe Lys Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln  
1 5 10

<210> 704

<211> 4

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 704

Tyr Arg Phe Lys  
1

15 <210> 705

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> CPP

<400> 705

Tyr Arg Phe Lys Tyr Arg Phe Lys Tyr Arg Leu Phe Lys  
1 5 10

<210> 706

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 706

30 Trp Arg Phe Lys Lys Ser Lys Arg Lys Val  
1 5 10

<210> 707

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

ES 2 722 924 T3

<220>

<223> CPP

<400> 707

Trp Arg Phe Lys Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala  
1 5 10 15

Leu Leu Ala Pro  
20

5 <210> 708

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> CPP

<400> 708

Trp Arg Phe Lys Trp Arg Phe Lys  
1 5

<210> 709

<211> 12

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 709

20 Trp Arg Phe Lys Trp Arg Phe Lys Trp Arg Phe Lys  
1 5 10

<210> 710

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> CPP

<400> 710

Lys Gly Ser Lys Lys Ala Val Thr Lys Ala Gln Lys Lys Asp Gly Lys  
1 5 10 15

Lys Arg Lys Arg Ser Arg Lys Glu Ser Tyr Ser Val Tyr Val Tyr Lys  
20 25 30

Val Leu Lys Gln  
35

30 <210> 711

ES 2 722 924 T3

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> CPP

<400> 711

Arg Gly Ser Arg Arg Ala Val Thr Arg Ala Gln Arg Arg Asp Gly Arg  
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Ser Arg Arg Glu Ser Tyr Ser Val Tyr Val Tyr Arg  
20 25 30

Val Leu Arg Gln  
35

<210> 712

<211> 15

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 712

Arg Val Ile Arg Trp Phe Gln Asn Lys Arg Ser Lys Asp Lys Lys  
1 5 10 15

<210> 713

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> CPP

<400> 713

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

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln  
20 25

<210> 714

25 <211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>



ES 2 722 924 T3

<223> CPP

<400> 714

Cys Trp Lys Lys Lys  
1 5

<210> 715

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 715

Cys Trp Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys  
1 5 10

<210> 716

<211> 15

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 716

Cys Trp Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys  
1 5 10 15

20 <210> 717

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 717

Cys Trp Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys  
1 5 10 15

Lys Lys Lys Lys  
20

<210> 718

<211> 19

30 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 722 924 T3

<223> CPP

<400> 718

Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys  
1 5 10 15

Lys Lys Lys

<210> 719

5 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 719

Lys Lys Trp Lys Met Arg Arg Gly Ala Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
1 5 10 15

Arg Arg Arg

<210> 720

<211> 12

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 720

Ala Pro Trp His Leu Ser Ser Gln Tyr Ser Arg Thr  
1 5 10

20 <210> 721

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

<400> 721

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

Lys Asn Asn Leu Lys Asp Cys Gly Leu Phe  
20 25

<210> 722

<211> 26

ES 2 722 924 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

5 <400> 722

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

Lys Asn Asn Leu Lys Glu Cys Gly Leu Tyr  
20 25

<210> 723

<211> 26

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 723

Ala His Ala Leu Cys Leu Thr Glu Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln  
1 5 10 15

Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys Glu Asn  
20 25

15 <210> 724

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> CPP

<400> 724

Ala His Ala Leu Cys Pro Pro Glu Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln  
1 5 10 15

Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys Glu Asn  
20 25

<210> 725

<211> 26

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 725

Ala Tyr Ala Leu Cys Leu Thr Glu Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Ala  
1 5 10 15

Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys Glu Asn  
20 25

<210> 726

5 <211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 726

Gly Gly Val Cys Pro Lys Ile Leu Lys Lys Cys Arg Arg Asp Ser Asp  
1 5 10 15

Cys Pro Gly Ala Cys Ile Cys Arg Gly Asn Gly Tyr Cys Gly Ser Gly  
20 25 30

Ser Asp

<210> 727

<211> 34

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 727

Gly Gly Val Cys Pro Lys Ile Leu Ala Ala Cys Arg Arg Asp Ser Asp  
1 5 10 15

Cys Pro Gly Ala Cys Ile Cys Arg Gly Asn Gly Tyr Cys Gly Ser Gly  
20 25 30

Ser Asp

20 <210> 728

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 728

Gly Gly Val Cys Pro Ala Ile Leu Lys Lys Cys Arg Arg Asp Ser Asp  
1 5 10 15  
Cys Pro Gly Ala Cys Ile Cys Arg Gly Asn Gly Tyr Cys Gly Ser Gly  
20 25 30

Ser Asp

<210> 729

5 <211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

10 <400> 729

Gly Gly Val Cys Pro Lys Ile Leu Ala Lys Cys Arg Arg Asp Ser Asp  
1 5 10 15  
Cys Pro Gly Ala Cys Ile Cys Arg Gly Asn Gly Tyr Cys Gly Ser Gly  
20 25 30

Ser Asp

<210> 730

<211> 34

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 730

Gly Gly Val Cys Pro Lys Ile Leu Lys Ala Cys Arg Arg Asp Ser Asp  
1 5 10 15  
Cys Pro Gly Ala Cys Ile Cys Arg Gly Asn Gly Tyr Cys Gly Ser Gly  
20 25 30

Ser Asp

20 <210> 731

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> CPP

ES 2 722 924 T3

<400> 731

Gly Leu Pro Val Cys Gly Glu Thr Cys Val Gly Gly Thr Cys Asn Thr  
1 5 10 15

Pro Gly Cys Lys Cys Ser Trp Pro Val Cys Thr Arg Asn  
20 25

<210> 732

<211> 29

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 732

Gly Leu Pro Val Cys Gly Glu Thr Cys Val Gly Gly Thr Cys Asn Thr  
1 5 10 15

Pro Gly Cys Thr Cys Ser Trp Pro Lys Cys Thr Arg Asn  
20 25

10

<210> 733

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<223> CPP

<400> 733

Gly Arg Cys Thr Lys Ser Ile Pro Pro Ile Cys Phe Pro Asp  
1 5 10

<210> 734

20

<211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25

<400> 734

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
1 5 10 15

Thr Tyr Ala Asp Phe Ile Ala Ser Gly Arg Thr Gly Arg Arg Asn Ala  
20 25 30

Ile

ES 2 722 924 T3

<210> 735

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<223> CPP

<400> 735

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Thr Tyr Ala  
 1 5 10 15  
 Asp Phe Ile Ala Ser Gly Arg Thr Gly Arg Arg Asn Ala Ile  
 20 25 30

<210> 736

10 <211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

15 <400> 736

Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Lys Lys Ile Leu  
 20

<210> 737

<211> 38

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 737

Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Lys Lys Ile Leu Thr Tyr Ala Asp Phe Ile Ala Ser Gly Arg Thr  
 20 25 30  
 Gly Arg Arg Asn Ala Ile  
 35

25 <210> 738

<211> 11

ES 2 722 924 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

5 <400> 738

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
1 5 10

<210> 739

<211> 28

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 739

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Thr Tyr Ala Asp Phe  
1 5 10 15

Ile Ala Ser Gly Arg Thr Gly Arg Arg Asn Ala Ile  
20 25

15 <210> 740

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> CPP

<400> 740

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Lys  
1 5 10

<210> 741

<211> 9

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 741

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
1 5

30

<210> 742

<211> 9



<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

5 <400> 742

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
1 5

<210> 743

<211> 22

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 743

Lys Cys Phe Gln Trp Gln Arg Asn Met Arg Lys Val Arg Gly Pro Pro  
1 5 10 15

Val Ser Cys Ile Lys Arg  
20

15 <210> 744

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> CPP

<400> 744

Lys Cys Phe Gln Trp Gln Arg Asn Met Arg Lys Val Arg Gly Pro Pro  
1 5 10 15

Val Ser Cys Ile Lys Arg  
20

<210> 745

<211> 20

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 745

Lys Leu Ala Leu Lys Leu Ala Leu Lys Ala Leu Lys Ala Ala Leu Lys  
 1 5 10 15

Leu Ala Gly Cys  
 20

<210> 746

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> MAP de CPP (Aib), en el que cada Xaa = Aib, U (ácido alfa-amino isobutírico)

<220>

<221> características misceláneas

10 <222> (3) .. (3)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>

<221> características misceláneas

<222> (7) .. (7)

15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>

<221> características misceláneas

<222> (10) .. (10)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

20 <220>

<221> características misceláneas

<222> (14) .. (14)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>

25 <221> características misceláneas

<222> (18) .. (18)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 746

Lys Leu Xaa Leu Lys Leu Xaa Leu Lys Xaa Leu Lys Ala Xaa Leu Lys  
 1 5 10 15

Leu Xaa Gly Cys  
 20

30 <210> 747

<211> 35

ES 2 722 924 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

5 <400> 747

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

Ala Lys Ala Ala Arg Lys Lys Ala Ala Lys Ala Ala Arg Lys Lys Ala  
20 25 30

Ala Lys Ala  
35

<210> 748

<211> 14

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 748

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

15 <210> 749

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> CPP

<400> 749

Thr Arg Gln Ala Arg Arg Asn Arg Arg Arg Arg Trp Arg Glu Arg Gln  
1 5 10 15

Arg Gly Cys

<210> 750

<211> 17

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 750

ES 2 722 924 T3

Arg Arg Arg Arg Asn Arg Thr Arg Arg Asn Arg Arg Arg Val Arg Gly  
1 5 10 15

Cys

<210> 751

<211> 21

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 751

Lys Met Thr Arg Ala Gln Arg Arg Ala Ala Ala Arg Arg Asn Arg Trp  
1 5 10 15

Thr Ala Arg Gly Cys  
20

10

<210> 752

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> CPP

<400> 752

Thr Arg Arg Gln Arg Thr Arg Arg Ala Arg Arg Asn Arg Gly Cys  
1 5 10 15

<210> 753

20 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

25 <400> 753

Arg Ile Lys Ala Glu Arg Lys Arg Met Arg Asn Arg Ile Ala Ala Ser  
1 5 10 15

Lys Ser Arg Lys Arg Lys Leu Glu Arg Ile Ala Arg Gly Cys  
20 25 30

<210> 754

<211> 28

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

ES 2 722 924 T3

<220>

<223> CPP

<400> 754

Lys Arg Arg Ile Arg Arg Glu Arg Asn Lys Met Ala Ala Ala Lys Ser  
1 5 10 15

Arg Asn Arg Arg Arg Glu Leu Thr Asp Thr Gly Cys  
20 25

5 <210> 755

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> CPP

<400> 755

Trp Leu Arg Arg Ile Lys Ala Trp Leu Arg Arg Ile Lys Ala Leu Asn  
1 5 10 15

Arg Gln Leu Gly Val Ala Ala  
20

<210> 756

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 756

20 Cys Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg  
1 5 10

<210> 757

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> CPP

<400> 757

Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
1 5 10

<210> 758

30 <211> 10

ES 2 722 924 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

5 <400> 758

Cys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys  
1 5 10

<210> 759

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> CPP

<400> 759

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

15 <210> 760

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> CPP

<400> 760

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
1 5

122

**REIVINDICACIONES**

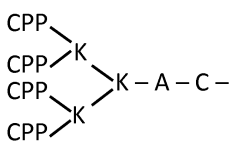
1. Un conjugado que comprende una proteína, y

5 uno o varios péptidos multivalentes de penetración celular (CPP multivalentes) comprendiendo cada CPP multivalente al menos dos péptidos de penetración celular (CPP),

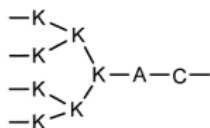
en el que el o los CPP multivalentes están unidos covalentemente a la proteína,

en el que cada uno de el o los CPP multivalentes es un dendrímoro de péptidos de penetración celular (dendrímoro peptídico de penetración celular, dCPP) que comprende un núcleo del dendrímoro y al menos dos péptidos de penetración celular (CPP), que están acoplados al núcleo del dendrímoro,

10 dicho núcleo del dendrímoro es un núcleo del dendrímoro peptídico que comprende lisinas como puntos de ramificación y una o más cisteínas como uno o más grupos de anclaje, y comprende o consiste en



o



15 en las que K es Lys, A es Ala y C es Cys,

en el que el uno o más péptidos de penetración celular comprenden la secuencia de aminoácidos de penetratina (SEQ ID NO. 1),

TAT (47-60) (transactivador de la transcripción derivado del virus de la inmunodeficiencia humana, SEQ ID NO. 2),

PreS2-TLM (motivo de translocación derivado del dominio preS2 del virus de la hepatitis B, SEQ ID NO. 3),

20 R9 (SEQ ID NO. 4),

MTS (señal de translocación de membrana, SEQ ID NO. 5),

SynB1 (CPP derivado de protegrina 1 porcina sintética, SEQ ID NO. 6),

pVEC (CPP derivado de cadherina endotelial vascular, SEQ ID NO. 7),

NLS (señal de localización nuclear, SEQ ID NO. 8),

25 o combinaciones de los mismos.

2. El conjugado de la reivindicación 1, en el que cada uno de los CPP multivalentes comprende 2 a 200 CPP, preferiblemente 2 a 50, más preferiblemente 2 a 20 o 4 a 20 CPP.

3. El conjugado de la reivindicación 1 o 2, en el que el núcleo del dendrímoro comprende un espaciador entre uno o más grupos de anclaje y el punto o puntos de ramificación.

30 4. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el CPP, que comprende cada uno la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de las SEQ ID NOS. 1 a 8, comprende una secuencia de aminoácidos que tiene de 5 a 50 aminoácidos, preferiblemente 5 a 30 aminoácidos, más preferiblemente 8 a 25,

35 y/o en el que los CPP que comprenden cada uno la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de las SEQ ID NOS. 1 a 8, comprende aminoácidos naturales, derivados de aminoácidos, D-aminoácidos, aminoácidos modificados, derivados de β-aminoácidos, derivados de aminoácidos disustituidos en α,α, derivados de α-aminoácidos sustituidos en N, aminas alifáticas o cíclicas, derivados de cicloalquilo sustituidos en el amino y carboxilo, derivados aromáticos sustituidos en el amino y carboxilo, derivados de γ-aminoácidos, derivados de α-aminoácidos alifáticos, diaminas y poliaminas.

5. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que un CPP, que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de las SEQ ID NOS. 1 a 8,  
es un péptido (vehículo) capaz de ser internalizado en una célula, y/o  
comprende en su secuencia de aminoácidos al menos un 25% de residuos de aminoácidos cargados positivamente,  
5 y/o  
se internaliza en una célula con una eficacia que es al menos el 50% de la eficacia de internalización del péptido TAT que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO. 2.
6. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que uno o más péptidos de penetración celular comprende la secuencia de aminoácidos de la penetratina (SEQ ID NO. 1) y/o R9 (SEQ ID NO. 4).
- 10 7. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que uno o más péptidos de penetración celular consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de las SEQ ID NOS. 1 a 8.
8. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el CPP multivalente comprende diferentes CPP, tales como 2, 3 o más CPP diferentes,  
15 y/o en el que la proteína es una proteína biológica o clínicamente activa o terapéutica, tal como un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo, un factor de coagulación o cofactor, un receptor o uno o más ligandos de receptor, insulina o análogos de insulina, uno o más interferones, una o más enzimas, una o más citoquinas, una o más eritropoyetinas, una o más interleuquinas, una o más hormonas, una vacuna o una combinación de los mismos,  
y/o que además comprende un enlazador que conecta la proteína y los CPP multivalentes, en el que el enlazador es preferiblemente un reticulante bifuncional que une covalentemente la proteína con los uno o más péptidos  
20 multivalentes de penetración celular.
9. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende  
un anticuerpo,  
uno o varios dendrímeros peptídicos de penetración celular (dCPP) como se define en las reivindicaciones 1 a 8,  
25 uno o varios enlazadores, preferiblemente reticulantes bifuncionales, cada uno de los cuales une covalentemente al anticuerpo con un dCPP,  
y/o que comprende además  
etiquetas, tales como uno o más radioisótopos, uno o más colorantes fluorescentes, puntos cuánticos, uno o más agentes de contraste, medicamentos o profármacos,  
otros componente o componentes biológicamente activos,  
30 o combinaciones de los mismos.
10. Un procedimiento de generación de un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende las etapas de  
35 (a) proporcionar uno o más péptidos multivalentes de penetración celular (CPP multivalentes) que comprende uno o más grupos de anclaje, en el que cada uno de los CPP multivalentes es un dendrímero de péptidos de penetración celular (dendrímero peptídico de penetración celular, dCPP) que comprende un núcleo del dendrímero y al menos dos péptidos de penetración celular (CPP), que están acoplados al núcleo del dendrímero, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,  
(b) generar una proteína activada químicamente, tal como un anticuerpo activado químicamente, mediante el uso de un enlazador, o proporcionar una proteína que comprenda uno o más sitios de acoplamiento,  
40 (c) acoplar los CPP multivalentes de la etapa (a) a la proteína de la etapa (b),  
(d) obtener el conjugado,  
(e) purificar el conjugado,  
en el que en la etapa (a) se proporcionan uno o más dendrímeros peptídicos de penetración celular (dCPP) que comprenden uno o varios grupos de anclaje,  
45 y/o en el que el sitio o los sitios de acoplamiento de la proteína son las cadenas laterales de una o más cisteínas, una o más glutaminas y/o una o más lisinas y/o aminoácidos no naturales,



en el que el enlazador es un reticulante bifuncional, tal como succinimidil-4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato (SMCC),

y/o que comprende usar en la etapa (b) de exceso del enlazador, preferiblemente para generar una proteína activada químicamente, tal como un anticuerpo, que tiene una o varias moléculas de maleimida en la superficie,

5 y/o que comprende el uso en la etapa (c) de exceso de uno o más dendrímeros peptídicos de penetración celular.

11. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en medicina.

12. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de enfermedades.

10 13. El conjugado para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el diagnóstico comprende radioinmunodetección, radioinmunosintigrafía, radioinmunotomografía.

y/o en el que la prevención y/o tratamiento de una enfermedad comprenden inmunoterapia y radioinmunoterapia.

14. El conjugado para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en el que la enfermedad es cáncer, un trastorno de la coagulación, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad inmune, una enfermedad infecciosa, una enfermedad neuronal, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad hereditaria o una enfermedad reumática.

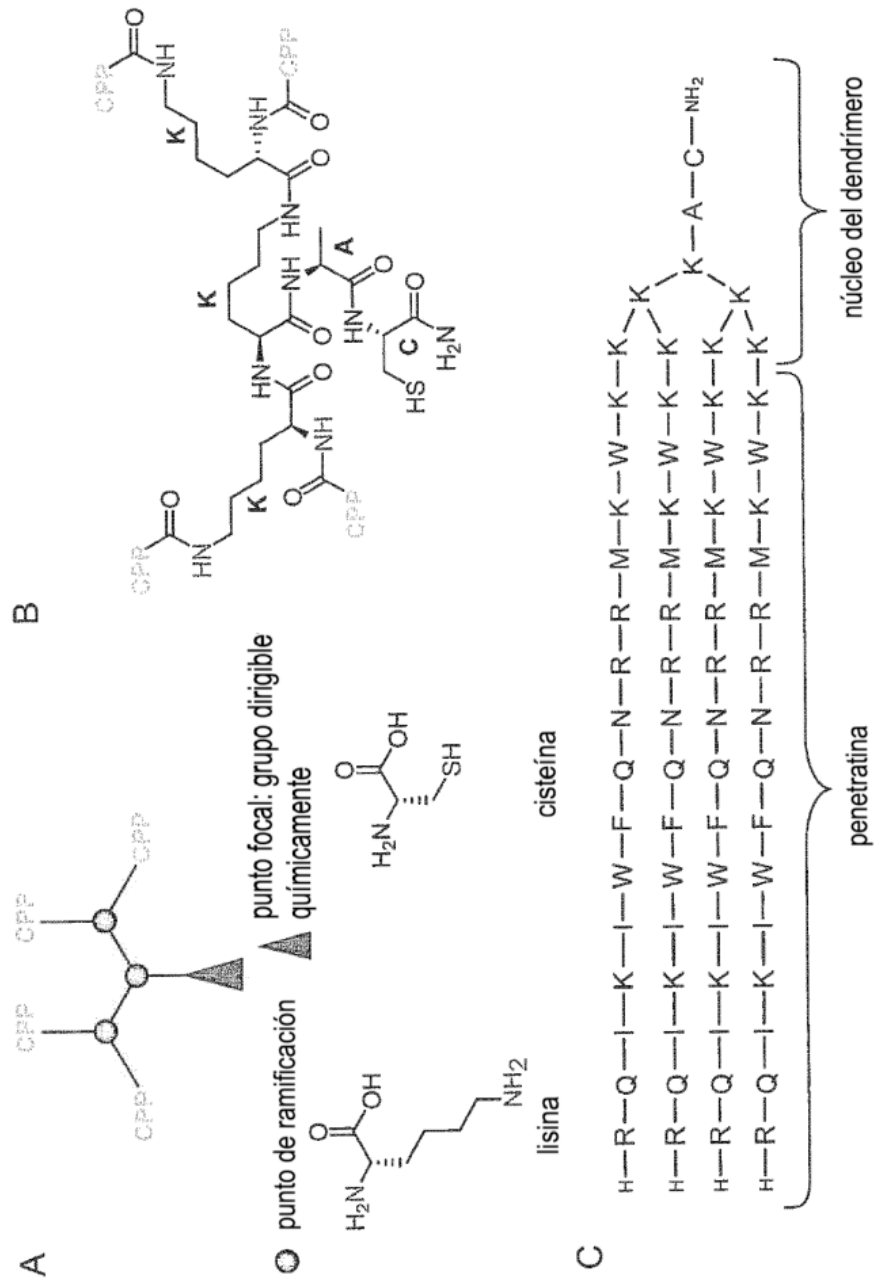
15 15. El conjugado para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que el diagnóstico, la prevención y/o el tratamiento comprenden el direccionamiento específico a las células,

que comprende preferiblemente el direccionamiento específico a células de células, tejidos y órganos enfermos; etiquetado específico de células de células, tejidos y órganos enfermos; y/o la administración de fármacos específicos de la célula a células, tejidos y órganos enfermos, en el que las células, tejidos y órganos enfermos están preferiblemente relacionados con el tumor.

20

16. Uso de un conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, como un agente de diagnóstico in vitro.

**Figura 1**



**Figura 2**

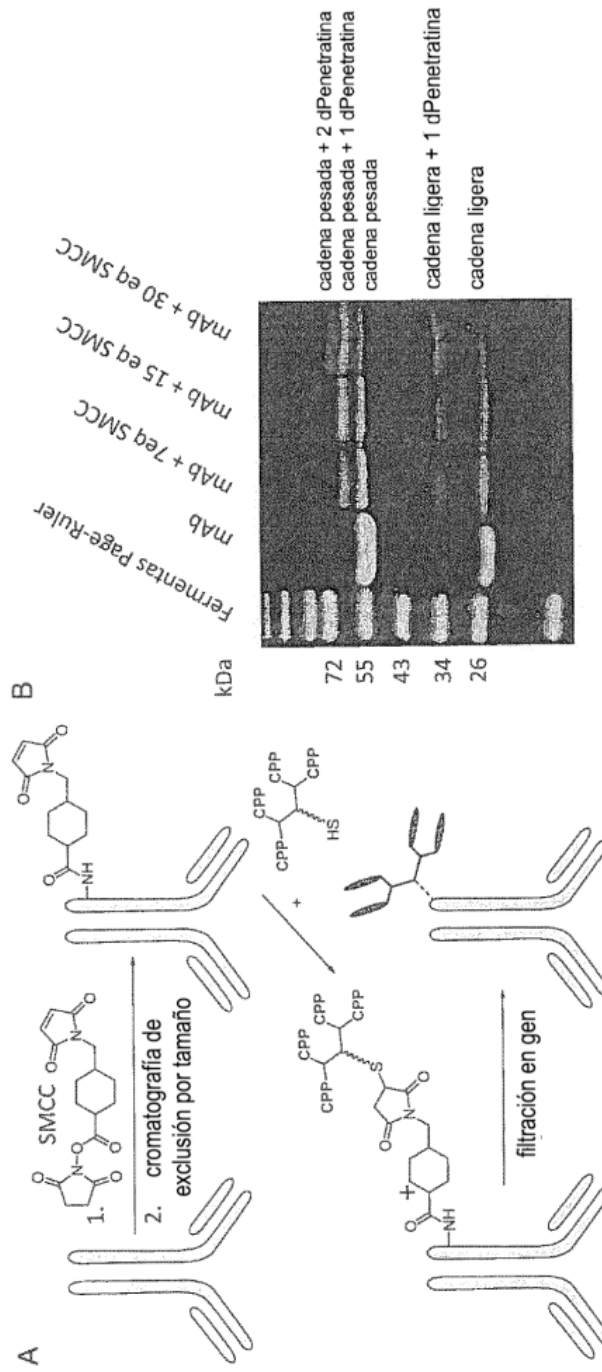


Figura 3

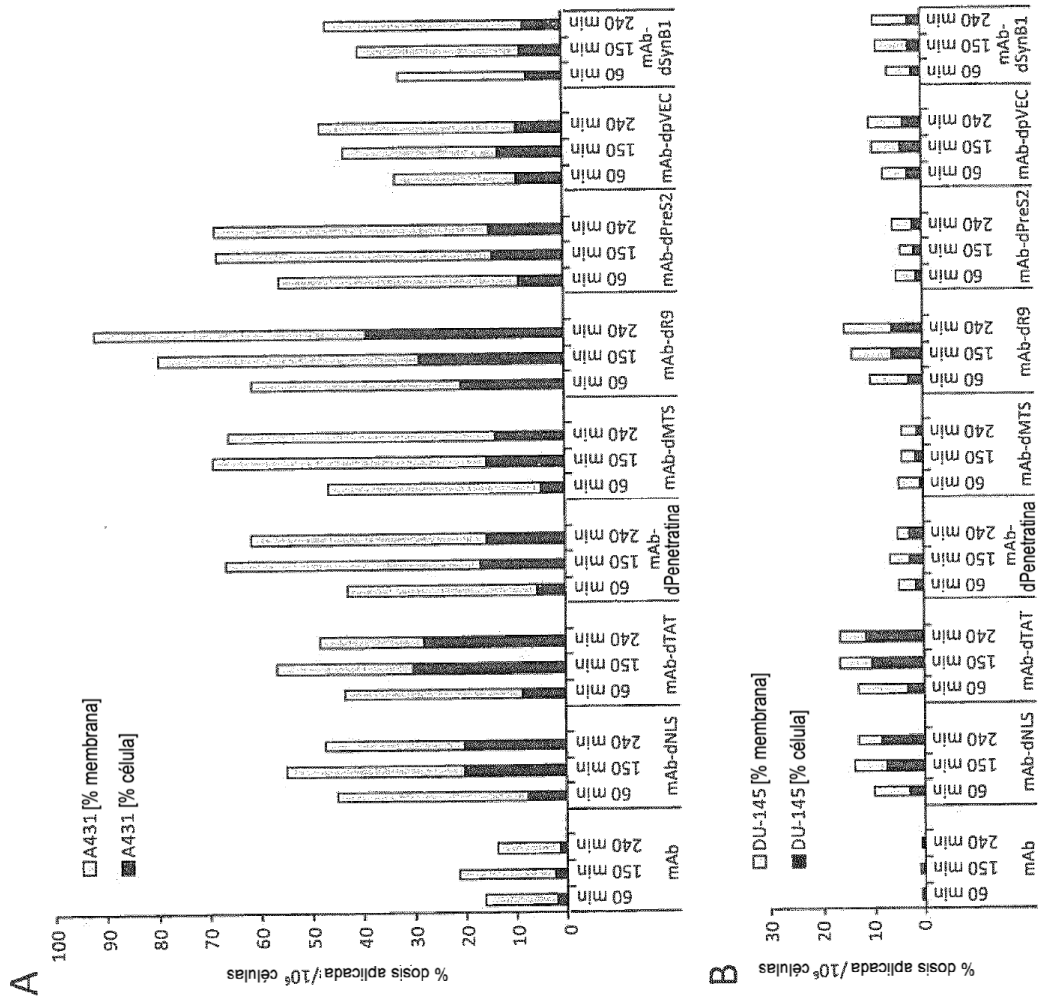
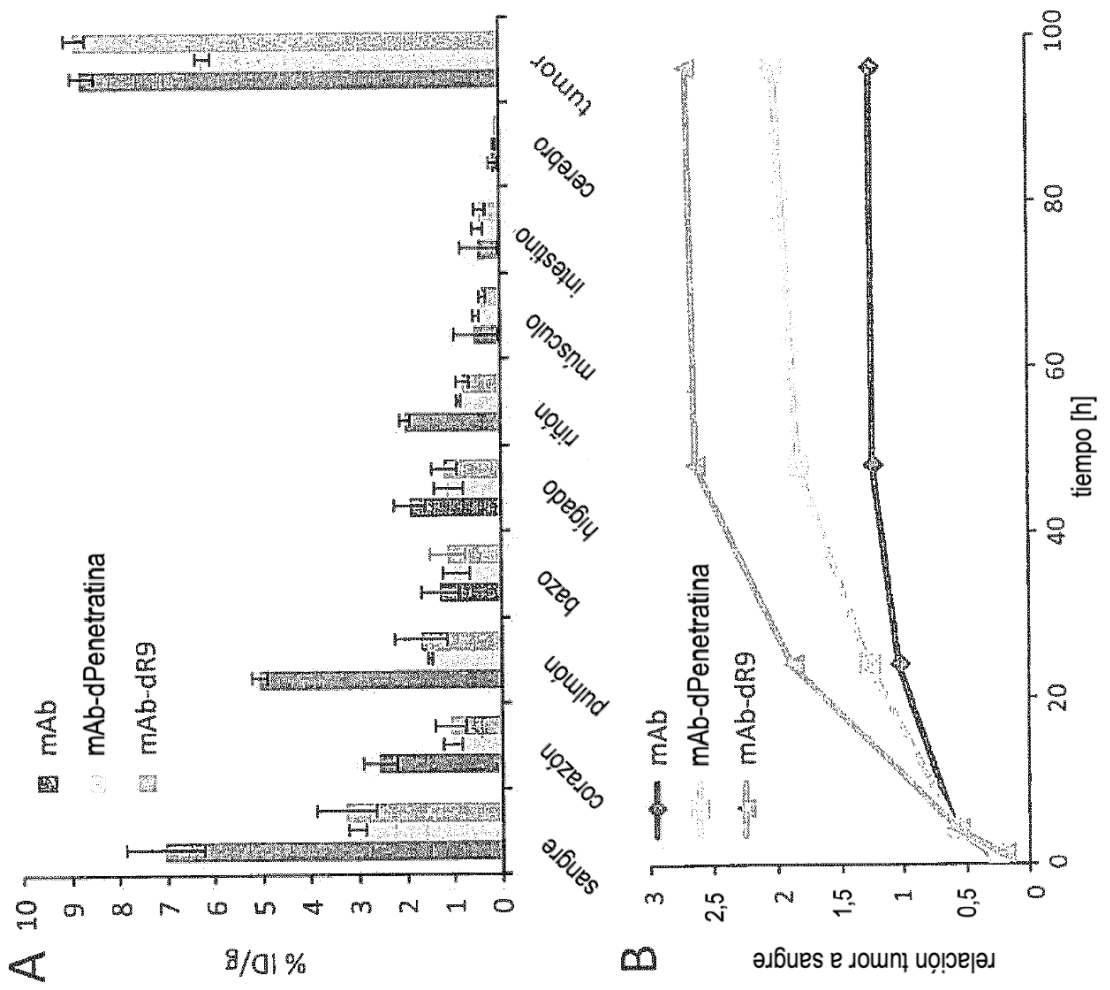


Figura 4



**Figura 5**

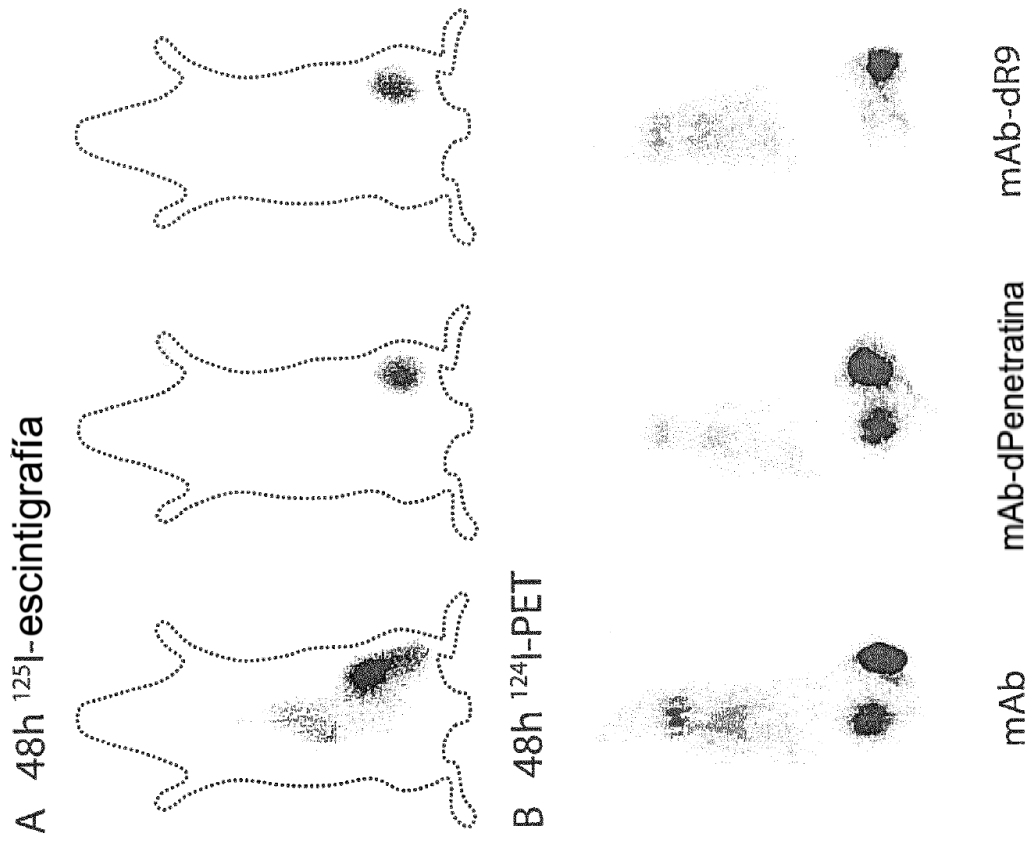


Figura 6

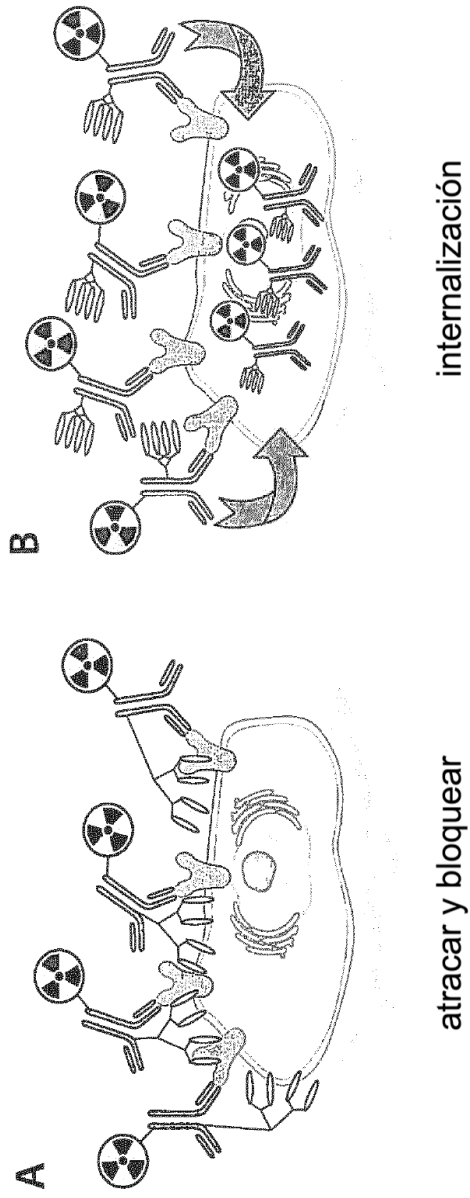
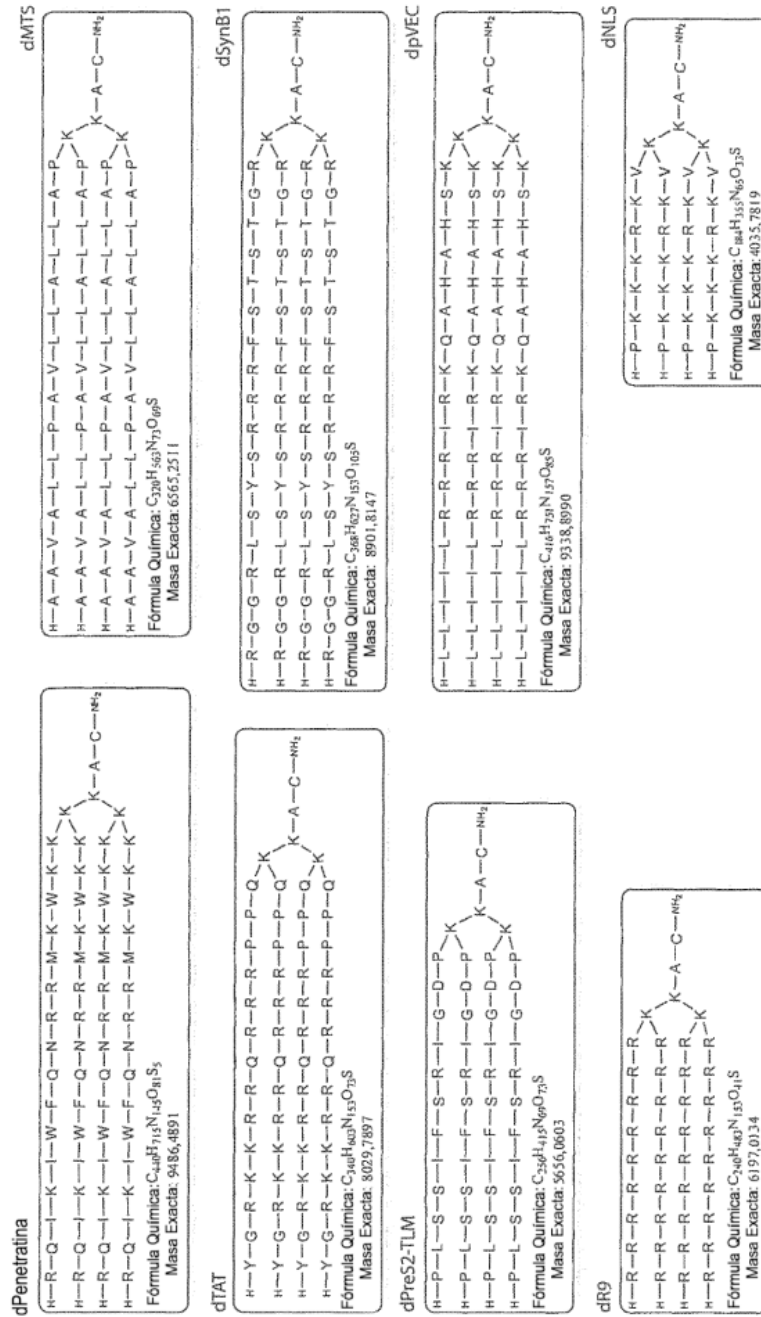
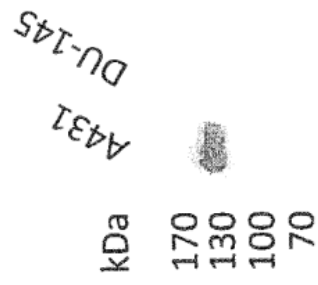


Figura 7

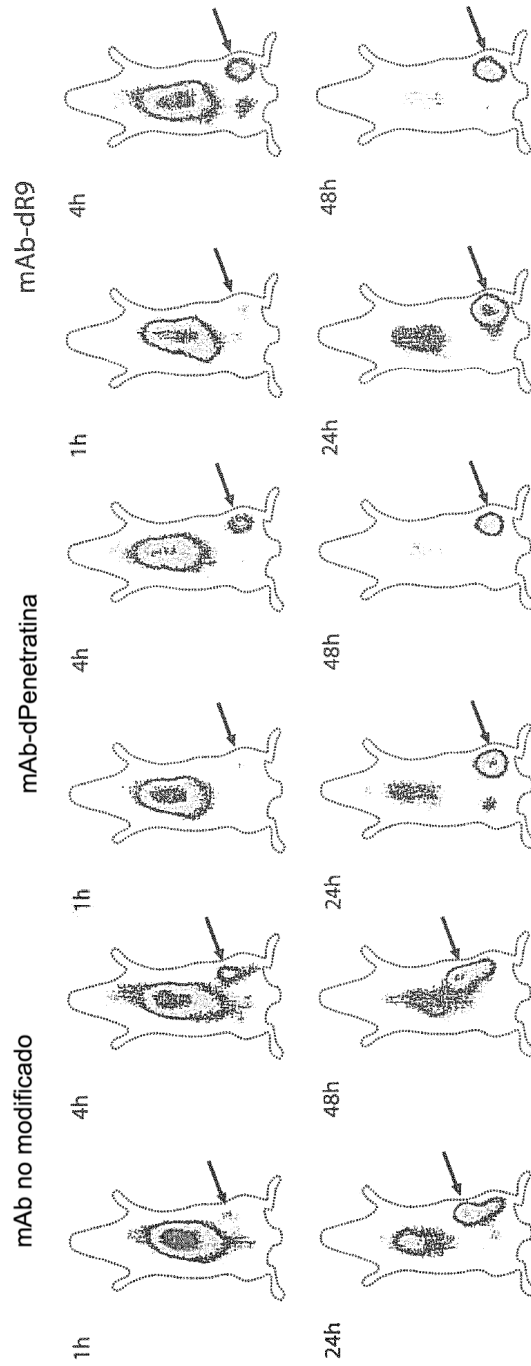




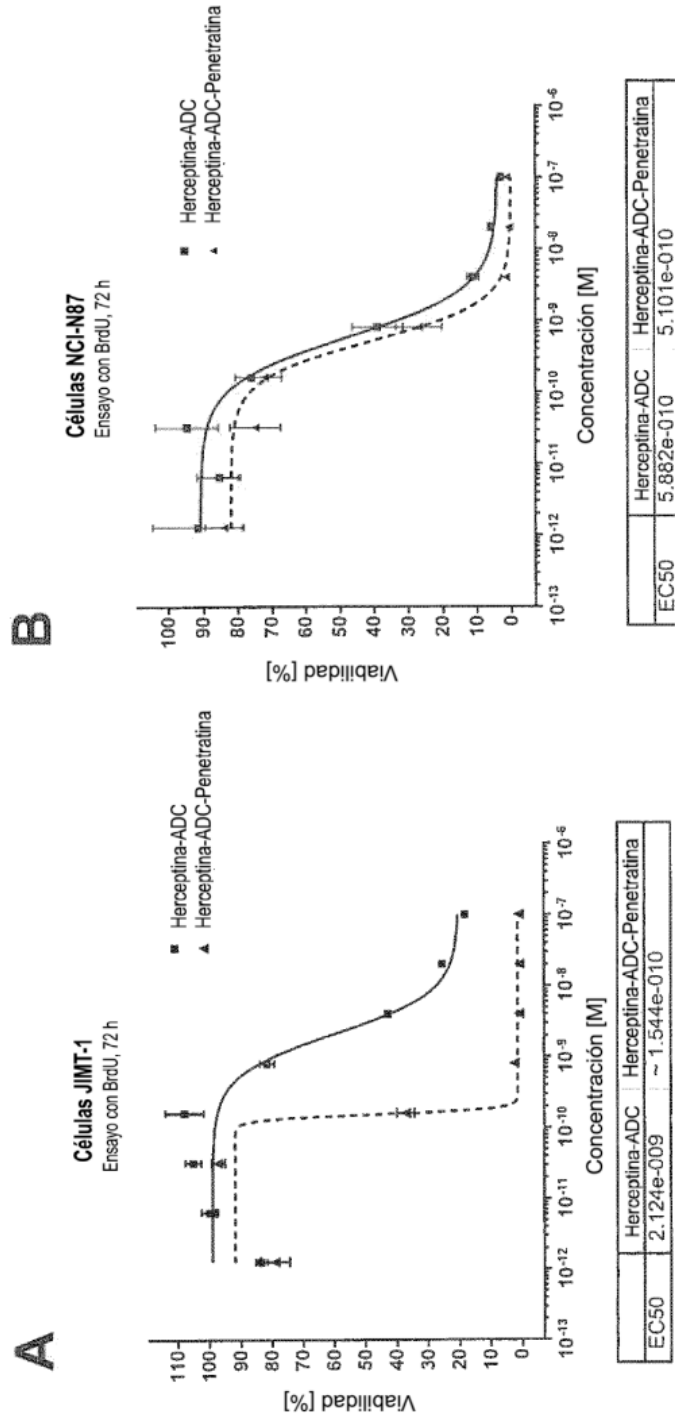
**Figura 8**



**Figura 9**



**Figura 10**



**Figura 11**

