

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 756 531**

51 Int. Cl.:

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2014 PCT/US2014/052378**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2015 WO15027203**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2014 E 14761929 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 3035974**

54 Título: **Mallas implantables para controlar el movimiento de fluidos**

30 Prioridad:

22.08.2013 US 201361868674 P

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

27.04.2020

73 Titular/es:

**ARCH BIOSURGERY INC. (100.0%)
One Broadway, 14th Floor
Cambridge, Massachusetts 02142, US**

72 Inventor/es:

**NORCHI, TERRENCE;
KATES, STEVEN A. y
ELLIS-BEHNKE, RUTLEDGE G.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 756 531 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

Mallas implantables para controlar el movimiento de fluidos

Campo de la invención

5 La presente invención pertenece al campo de las mallas quirúrgicas, particularmente mallas que controlan (por ejemplo, previenen) el movimiento de fluidos corporales, compuestas por péptidos autoensamblables.

Antecedentes de la invención

10 El movimiento indeseable de fluidos corporales, tales como la sangre, como resultado de una lesión, enfermedad o durante la cirugía es a menudo una preocupación importante. La pérdida sustancial de sangre puede provocar múltiples problemas al paciente y la presencia de sangre u otros fluidos corporales en lugares indeseables puede ser perjudicial para el tejido normal o interferir con la capacidad del cirujano para ver el campo operatorio. A menudo, la cirugía se retrasa mientras se extrae sangre y se controla el sangrado. El sangrado puede ser problemático incluso durante una cirugía mínimamente invasiva (por ejemplo, cirugía laparoscópica). En algunos casos, los cirujanos deben convertir estos procedimientos preferidos en cirugías abiertas tradicionales si el sangrado no se puede controlar adecuadamente.

15 Las opciones para minimizar o controlar el movimiento de fluidos corporales en cualquiera de estos entornos son limitadas y generalmente incluyen la aplicación de presión, ya sea directamente a un vaso o al cuerpo externo al vaso. La presión debe mantenerse hasta que el sangrado esté bajo control. Otros procedimientos físicos incluyen el uso de abrazaderas, clips, enchufes, esponjas o suturas. Estos dispositivos tienen una efectividad limitada y pueden ser engorrosos de aplicar, particularmente si hay muchos vasos sangrantes pequeños. El uso de calor para coagular la sangre y cauterizar los vasos sanguíneos se usa ampliamente durante la cirugía, pero es un procedimiento destructivo que puede dar como resultado daños en los tejidos.

20 El documento US2012/085262 A1, el documento WO 2007/142757 A2, el documento WO 2006/116524 y Nano Today, 6(3), páginas 232-239 (2011). i.a. describen péptidos autoensamblables y su (potencial) aplicación en medicina.

25 Las mallas quirúrgicas hechas de nanoestructuras se han desarrollado como un medio para proporcionar soporte mecánico durante los procedimientos quirúrgicos. Las mallas formadas por andamios tejidos y no tejidos que incluyen una diversidad de polímeros naturales y no naturales se describen en los documentos U.S.S.N. 8.568.637; U.S.S.N. 7.700.721; U.S.S.N. 8.039.258; U.S.S.N. 7.704.740; U.S.S.N. 5.762.846; U.S.S.N. 8.512.728; así como Dhan, y col., Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine, 8, pág. 1242-1262 (2012); Nguyen y Lee, Sci. Technol. Adv. Mater., 13, 035002 (11pp) (2012); Ahmad y col., Carbohydrate Polymers, V89 (1), pág. 222-229 (2012); y Brun y col., Acta Biomaterialia, 7, pág. 2526-2532 (2011); y Tissue Engineering Part A, 18 (13-14), págs. 1399-1409 (2012).

30 Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de mallas quirúrgicas que puedan usarse para soporte mecánico y al mismo tiempo proporcionen una barrera para el movimiento de fluidos corporales.

Es por lo tanto un objeto de la presente invención proporcionar composiciones para prevenir el movimiento de fluidos corporales.

35 Es otro objeto de la presente invención proporcionar procedimientos y composiciones para proporcionar mallas hemostáticas específicas de tipo de tejido.

Es todavía un objeto adicional de la presente invención proporcionar procedimientos y composiciones para la integración y fijación de tejidos.

Sumario de la invención

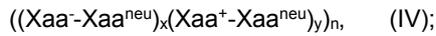
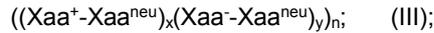
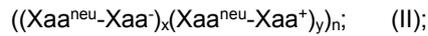
40 Se ha establecido que las mallas quirúrgicas que incluyen uno o más péptidos autoensamblables pueden evitar el movimiento de fluidos corporales y proporcionar soporte mecánico para los procedimientos quirúrgicos.

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

45 Se describen en el presente documento mallas para su uso para controlar el movimiento de fluidos corporales, tales como la sangre. En una realización, la malla está formada por uno o más péptidos autoensamblables. Los péptidos están en forma de fibras, tales como nanofibras. Los péptidos pueden ensamblarse antes de la formación de la malla o después de que se haya formado la malla, pero antes de que se aplique.

La presente invención es una malla quirúrgica que se seca, que consiste en fibras tejidas o no tejidas de péptidos autoensamblables, en la que los péptidos autoensamblables comprenden de 6 a 200 restos de aminoácidos que se ajustan a una o más de las fórmulas I-IV:

50
$$((Xaa^{neu}-Xaa^+)_{x}(Xaa^{neu}-Xaa^-)_{y})_{n}; \quad (I);$$



5 en las que Xaa^{neu} representa un resto de aminoácido que tiene una carga neutra en condiciones fisiológicas; Xaa⁺ representa un resto de aminoácido que tiene una carga positiva en condiciones fisiológicas; Xaa⁻ representa un resto de aminoácido que tiene una carga negativa en condiciones fisiológicas; x e y son números enteros que tienen un valor de 1, 2, 3 o 4, independientemente; y n es un número entero que tiene un valor de 1-5.

10 En determinadas realizaciones, todos los péptidos autoensamblables en la malla son del mismo tamaño y tienen la misma secuencia de los aminoácidos. En otras realizaciones, las mallas pueden incluir dos o más péptidos autoensamblables diferentes, teniendo diferentes tamaños y secuencias. Las mallas pueden ser parcialmente biodegradables, totalmente biodegradables o no biodegradables. Las composiciones que comprenden las dichas mallas y uno o más principios activos o biológicos adicionales, tales como células vivas, agentes terapéuticos, agentes profilácticos y/o agentes de diagnóstico también se proporcionan. Los principios activos adicionales pueden ser agentes antimicrobianos, agentes hemostáticos, desecantes, agentes de ajuste de pH, factores de crecimiento, 15 citocinas o combinaciones de las mismas.

También se desvelan procedimientos para preparar composiciones que comprenden mallas que contienen péptidos autoensamblables. Los procedimientos pueden incluir manipulación de microfluidos, moldeado por inyección, 20 estampación, plantillas en una superficie que tiene una forma deseada, electrohilado, congelación de un polvo, congelación de una solución, revestimiento de un sustrato sólido o una combinación de los mismos. Los péptidos autoensamblables pueden ensamblarse poniendo en contacto la malla con una solución de cationes. El autoensamblaje de los péptidos puede producirse en el momento de la fabricación de la malla o inmediatamente antes o durante la aplicación de la malla.

También se describen procedimientos para prevenir el movimiento de fluidos corporales en un sujeto incluyendo la aplicación o implantación en un paciente de una o más mallas quirúrgicas que incluyen péptidos autoensamblables, 25 por ejemplo, procedimientos para prevenir el movimiento de la sangre. El paciente puede padecer un trastorno primario, secundario o adquirido de sangrado/coagulación/formación de coágulos de la sangre.

También se describen sistemas para la administración y/o aplicación de mallas que incluyen uno o más péptidos autoensamblables, por ejemplo, el sistema de administración incluye el uso de un cono.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

"Biocompatible", como se usa en el presente documento, se refiere a la compatibilidad con el tejido vivo o un sistema vivo al no ser tóxico, nocivo o fisiológicamente reactivo y que no provoca rechazo inmunológico.

35 "Complementario" significa que tiene la capacidad de formar interacciones de enlace iónico o de hidrógeno entre restos hidrófilos de péptidos adyacentes en una estructura. Cada resto hidrófilo en un péptido se une con hidrógeno o se une iónicamente con un resto hidrófilo en un péptido adyacente, o se expone al disolvente. El apareamiento también puede implicar fuerzas de van der Waals.

"Cantidad eficaz", en referencia a un principio activo tales como un péptido o biomolécula autoensamblable, un agente farmacéutico, etc. se refiere a la cantidad necesaria para obtener una respuesta biológica deseada. Como se apreciará 40 por aquellos expertos en la materia, la cantidad eficaz de un agente puede variar dependiendo de factores tales como el punto final biológico deseado, el agente a administrar, la naturaleza del sitio al que se administra el agente, la naturaleza de las condiciones para las cuales se administra el agente, etc. Por ejemplo, La cantidad eficaz de una composición para el tratamiento de una enfermedad o trastorno puede ser una cantidad suficiente para promover la recuperación en mayor medida de lo que ocurriría en ausencia de la composición.

"Hemostasia" se refiere al cese del sangrado.

45 "Prevenir" se refiere a provocar que una afección, un estado o una enfermedad, o un síntoma o una manifestación de los mismos, o empeoramiento de la gravedad de los mismos, no se produzca. Prevenir incluye reducir el riesgo de que una afección, un estado o una enfermedad, o un síntoma o una manifestación de los mismos, o empeoramiento de la gravedad de los mismos, se produzca.

50 Los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" se refieren a la reducción o mejora de la progresión, gravedad y/o duración de una lesión, enfermedad o trastorno, el retraso del inicio de una enfermedad o trastorno, o la mejora de una o más consecuencias, indicaciones o síntomas (preferentemente, uno o más síntomas discernibles) de una lesión, enfermedad o trastorno, resultante de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos tales como un compuesto de la invención). Los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" también abarcan la reducción del riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno, y el retraso o la inhibición de la recurrencia

de una enfermedad o trastorno.

"Reparar", como se usa en referencia a la reparación de tejido en diversas realizaciones de la invención, puede incluir cualquier aspecto de restauración anatómica o funcional de la condición del tejido antes de una lesión, deterioro u otro daño. Por ejemplo, puede incluir la restauración de la continuidad física entre porciones de tejido que estaban separadas por una lesión, deterioro u otro daño. Preferentemente dicha restauración de la continuidad física incluye la recolocación o reconexión de las porciones de tejido sin una separación apreciable por tejido de un tipo que no estaba presente antes de la lesión, tales como el tejido cicatricial. La reparación puede, aunque no necesariamente, incluir crecimiento o desarrollo de tejido nuevo. "Reparación" y "Curación" se usan indistintamente en el presente documento.

"Autoensamblado", como se usa en el presente documento, se refiere al ensamblaje de moléculas en ensamblajes definidos, estables, unidos no covalentemente que se mantienen juntos mediante fuerzas intermoleculares y/o intramoleculares. El ensamblaje puede ser espontáneo o inducido.

II. Mallas

Se describen en el presente documento mallas para su uso para controlar el movimiento de fluidos corporales, tales como la sangre. La malla puede ser parcial o completamente biodegradable o no biodegradable. En una realización, la malla está formada por uno o más péptidos autoensamblables. Los péptidos están en forma de fibras, tales como nanofibras. Los péptidos pueden ensamblarse antes de la formación de la malla o después de que se haya formado la malla, pero antes de que se aplique.

En otra realización, las composiciones que comprenden la malla se forman a partir de una mezcla de péptidos autoensamblables y otro material. El otro material puede ser un material orgánico o inorgánico. Los materiales orgánicos ejemplares incluyen polipéptidos y proteínas. En algunas realizaciones, péptidos fibrosos tales como colágeno y amiloides.

En otras realizaciones, los péptidos, en forma de un polvo seco o un gel, se incorporan a un soporte adhesivo o no adhesivo, en el que el soporte está formado por un material distinto del péptido autoensamblable.

A. Péptidos autoensamblables

En una realización, el material autoensamblable es un péptido autoensamblable. Solo los péptidos autoensamblables que caen dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas son parte de la invención. El término "péptido", como se usa en el presente documento incluye "polipéptido", "oligopéptido", y "proteína", y se refiere a una cadena de al menos dos restos de α -aminoácidos unidos entre sí por enlaces covalentes (por ejemplo, enlaces peptídicos). "Péptido" puede referirse a un péptido individual o a una colección de péptidos que tienen la misma secuencia o secuencias diferentes, cualquiera de los cuales puede contener restos de α -aminoácidos de origen natural, restos de α -aminoácidos no naturales y combinaciones de los mismos. Los análogos de α -aminoácidos también son conocidos en la materia y pueden emplearse alternativamente. En particular, Pueden usarse restos de D- α -aminoácidos.

Los péptidos pueden representarse como secuencias de restos de aminoácidos. Esas secuencias se escriben de izquierda a derecha en la dirección del extremo amino ("n-") al carboxilo ("-c"). De acuerdo con la nomenclatura convencional, las secuencias de restos de aminoácidos se denominan por un código de tres letras o de una sola letra como se indica a continuación: Alanina (Ala, A), Arginina (Arg, R), Asparagina (Asn, N), Ácido aspártico (Asp, D), Cisteína (Cys, C), Glutamina (Gln, Q), Ácido glutámico (Glu, E), Glicina (Gly, G), Histidina (His, H), Isoleucina (Ile, I), Leucina (Leu, L), Lisina (Lys, K), Metionina (Met, M), Fenilalanina (Phe, F), Prolina (Pro, P), Serina (Ser, S), Treonina (Thr, T), Triptófano (Trp, W), Tirosina (Tyr, Y) y Valina (Val, V). Una "variante" de un péptido se refiere a un polipéptido o difiere de un polipéptido de referencia, pero conserva propiedades esenciales. Una variante típica de un polipéptido difiere en la secuencia de aminoácidos de otro polipéptido de referencia. Una variante y un polipéptido de referencia pueden diferir en la secuencia de aminoácidos por una o más modificaciones (por ejemplo, sustituciones, adiciones y/o eliminaciones).

Pueden realizarse modificaciones y cambios (por ejemplo, una sustitución conservativa de aminoácidos) en la estructura de los polipéptidos de la divulgación sin afectar sustancialmente las características autoensamblables del polipéptido. Por ejemplo, ciertos aminoácidos pueden sustituirse por otros aminoácidos en una secuencia sin una variación apreciable en la actividad. Al hacer tales cambios, puede considerarse el índice hidropático de los aminoácidos. La importancia del índice de aminoácidos hidropáticos para conferir una función interactiva a un polipéptido se entiende generalmente en la técnica. Se sabe que ciertos aminoácidos pueden sustituirse por otros aminoácidos que tienen un índice o puntuación hidropática similar y siguen dando como resultado un polipéptido con una actividad funcional similar. Se sabe en la técnica que un aminoácido puede sustituirse por otro aminoácido que tenga un índice hidropático similar y aún así obtener un polipéptido funcionalmente equivalente.

La sustitución de aminoácidos similares también se puede realizar en función de la carga. En determinadas realizaciones, la sustitución de aminoácidos que tienen una carga equivalente en condiciones fisiológicas puede realizarse en la estructura de los polipéptidos de la divulgación sin afectar sustancialmente las características autoensamblables del polipéptido. Los siguientes estados de carga: cargados negativamente ("-ve"), cargados

positivamente ("+ ve"), y no cargados o neutros ("neu") en condiciones fisiológicas pueden asignarse a los restos de aminoácidos: aspartato (-ve); glutamato (-ve); arginina (+ve); lisina (+ve); histidina (neu o +ve); serina (neu); asparagina (neu); glutamina (neu); glicina (neu); prolina (neu); treonina (neu); alanina (neu); cisteína (neu); metionina (neu); valina (neu); leucina (neu); isoleucina (neu); tirosina (neu); fenilalanina (neu); triptófano (neu).

5 Los péptidos útiles pueden variar en longitud siempre que conserven la capacidad de autoensamblarse en un grado útil para uno o más de los fines descritos en el presente documento. El número de restos de aminoácidos en el péptido puede variar de 6 a 200 restos, preferentemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 64 restos, más preferentemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 36 restos, lo más preferentemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 restos. Los péptidos pueden tener al menos seis aminoácidos de longitud (por ejemplo, ocho o 10 aminoácidos), al menos 12 aminoácidos de longitud (por ejemplo, 12 o 14 aminoácidos), o al menos 16 aminoácidos de longitud (por ejemplo, 16, 18, 20, 22 o 24 aminoácidos). Los péptidos que tienen menos de 100 restos de aminoácidos de largo, más preferentemente de menos de aproximadamente 50 aminoácidos de longitud, puede ensamblarse más fácilmente. En una realización, el péptido tiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 restos. En otra realización, el péptido tiene de aproximadamente 12 a aproximadamente 20 restos. En aún otra realización, el péptido tiene de aproximadamente 16 a aproximadamente 20 restos.

Además, uno o más de los restos de aminoácidos en un péptido autoensamblable pueden alterarse o derivarse mediante la adición de una o más entidades químicas incluyendo, pero no limitado a, grupos acilo, grupos carbohidrato, cadenas de carbohidratos, grupos fosfato, grupos farnesilo, grupos isofarnesilo, grupos de ácidos grasos, o un enlazador que permite la conjugación o funcionalización del péptido. Por ejemplo, uno o ambos extremos de un péptido dado pueden modificarse. Por ejemplo, los grupos carboxilo y/o amino de los restos carboxilo y amino terminales, respectivamente puede estar protegido o no protegido. La carga en un extremo también puede modificarse. Por ejemplo, un grupo o radical tal como un grupo acilo (RCO-, en el que R es un grupo orgánico (por ejemplo, un grupo acetilo (CH₃CO-)) puede estar presente en el extremo N de un péptido para neutralizar una carga positiva "extra" que de otro modo podría estar presente (por ejemplo, una carga que no resulta de la cadena lateral del aminoácido N-terminal). De manera similar, un grupo tal como un grupo amina (RNH-, en el que R es un grupo orgánico (por ejemplo, un grupo amino -NH₂) puede usarse para neutralizar una carga negativa "extra" que de otro modo podría estar presente en el extremo C (por ejemplo, una carga que no resulta de la cadena lateral de la cadena lateral del resto de aminoácido C-terminal). Cuando se usa una amina, el extremo C lleva una amida (-CONHR). La neutralización de las cargas en un extremo puede facilitar el autoensamblaje. Un experto en la materia será capaz de seleccionar otros grupos adecuados.

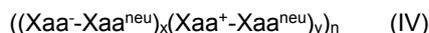
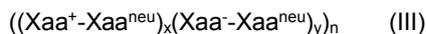
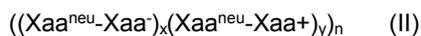
Los péptidos útiles también pueden estar ramificados, en cuyo caso contendrán al menos dos polímeros de aminoácidos, cada uno de los cuales consiste en al menos tres restos de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. Los dos polímeros de aminoácidos pueden estar unidos por un enlace distinto de un enlace peptídico.

Si bien las secuencias de los péptidos pueden variar, las secuencias útiles incluyen aquellas que transmiten una naturaleza anfífila a los péptidos (por ejemplo, los péptidos pueden contener cantidades aproximadamente iguales de restos de aminoácidos hidrófobos e hidrófilos) y los péptidos pueden ser complementarios y estructuralmente compatibles. Los péptidos complementarios tienen la capacidad de formar enlaces iónicos o de hidrógeno entre residuos (por ejemplo, residuos hidrófilos) en péptidos adyacentes en una estructura. Por ejemplo, uno o más restos hidrófilos en un péptido pueden unirse con hidrógeno o bien unirse iónicamente con uno o más restos hidrófilos en un péptido adyacente. Los restos hidrófilos son aquellos restos que típicamente contienen un grupo funcional polar o un grupo funcional que está cargado en condiciones fisiológicas. Los grupos funcionales ejemplares incluyen, pero no se limitan a, grupos ácido carboxílico, grupos amino, grupos sulfato, grupos hidroxilo, grupos halógeno, grupos nitro, grupos fosfato, etc. Los restos hidrófobos son aquellos restos que contienen grupos funcionales no polares. Los grupos funcionales ejemplares incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, grupos alqueno, grupos alquino y grupos fenilo.

En una realización, el resto hidrófilo tiene la fórmula -NH-CH(X)-COO-, en la que X tiene la fórmula (CH₂)_yZ, en la que y = 0-8, preferentemente 1-6, más preferentemente 1-4 y lo más preferentemente 1-3 y Z es un grupo funcional polar o cargado incluyendo, pero no limitado a, un grupo ácido carboxílico, un grupo amino, un grupo sulfato, un grupo hidroxilo, un grupo halógeno, un grupo nitro, un grupo fosfato, o un grupo funcional que contiene una amina cuaternaria. La cadena de alquilo puede estar en una disposición lineal, ramificada o cíclica. X también puede contener uno o más heteroátomos dentro de la cadena de alquilo y/o X puede estar sustituido con uno o más sustituyentes adicionales. En una realización preferida, Z es un grupo de ácido carboxílico o un grupo amino. En una realización, el resto hidrófobo tiene la fórmula -NH-CH(X)-COO-, en la que X tiene la fórmula (CH₂)_yZ, en la que y = 0-8, preferentemente 1-6, más preferentemente 1-4 y lo más preferentemente 1-3 y Z es un grupo funcional no polar incluyendo, pero no limitado a, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino o un grupo fenilo. La cadena de alquilo, alqueno o alquino puede estar en una disposición lineal, ramificada o cíclica. X también puede contener uno o más heteroátomos dentro de la cadena de alquilo y/o X puede estar sustituido con uno o más sustituyentes adicionales. En una realización preferida, X es un grupo alquilo, tales como un grupo metilo.

El material autoensamblable comprende péptidos que tienen una secuencia de restos de aminoácidos que se ajustan a una o más de las Fórmulas I-IV:





5 en las que Xaa^{neu} representa un resto de aminoácido que tiene una carga neutra; Xaa^+ representa un resto de aminoácido que tiene una carga positiva; Xaa^- representa un resto de aminoácido que tiene una carga negativa; x e y son números enteros que tienen un valor de 1, 2, 3 o 4, independientemente; y n es un número entero que tiene un valor de 1-5. Los péptidos con módulo I (es decir, péptidos que tienen grupos R cargados positiva y negativamente alternados en un lado (por ejemplo, la cara polar de la lámina β) se describen por cada una de las Fórmulas I-IV, en las que x e y son 1. Los ejemplos de péptidos de módulo I incluyen, pero no se limitan a, RADA (SEQ ID NO: 57) y RADARADARADARADA (SEQ ID NO: 1). Los ejemplos de péptidos de módulo II (es decir, péptidos que tienen dos restos que llevan un tipo de carga (por ejemplo, una carga positiva) seguido de dos restos con otro tipo de carga (por ejemplo, una carga neutra)) se describen con las mismas fórmulas en las que tanto x como y son 2. Los ejemplos de péptidos de módulo III (es decir, péptidos que tienen tres restos que llevan un tipo de carga (por ejemplo, una carga positiva) seguido de tres restos que llevan otro tipo de carga (por ejemplo, una carga negativa)) incluyen, pero no se limitan a, RARARADADADA (SEQ ID NO: 112). Los ejemplos de péptidos de módulo IV (es decir, péptidos que tienen tres restos que llevan un tipo de carga (por ejemplo, una carga positiva) seguido de tres restos que llevan otro tipo de carga (por ejemplo, una carga negativa)) incluyen, pero no se limitan a, RARARARADADADADA (SEQ ID NO: 113).

20 Cuando se usan péptidos autoensamblables, se cree que sus cadenas laterales (o grupos R) se dividen en dos caras, una cara polar con cadenas laterales iónicas cargadas positiva y/o negativamente (por ejemplo, cadenas laterales que contienen grupos -OH, NH, $-CO_2H$ o -SH), y una cara no polar con cadenas laterales que se consideran neutrales o sin carga a pH fisiológico (por ejemplo, la cadena lateral de un resto o restos de alanina que tienen otros grupos hidrófobos). Los restos de aminoácidos cargados positivamente y cargados negativamente en la cara polar de un péptido pueden formar pares iónicos complementarios con restos cargados opuestamente de otro péptido. Estos péptidos pueden de esta manera llamarse péptidos iónicos, autocomplementarios. Si los restos iónicos se alternan con un resto cargado positivamente y uno negativamente en la cara polar (- + - + - +), los péptidos pueden describirse como "módulo I"; si los restos iónicos se alternan con dos residuos cargados positivamente y dos negativamente (- - + + - -) en la cara polar, los péptidos se describen como "módulo II"; si los restos iónicos se alternan con tres residuos cargados positivamente y tres negativamente (+ + + - - - + + - -) en la cara polar, los péptidos se describen como "módulo III"; si los restos iónicos se alternan con cuatro residuos cargados positivamente y cuatro negativamente (+ + + + - - - - + + + + - - - -) en la cara polar, se describen como "módulo IV". Un péptido que tiene cuatro unidades repetidas de la secuencia EAKA (SEQ ID NO: 111) puede designarse EAKA16-I (SEQ ID NO: 410) y los péptidos que tienen otras secuencias pueden describirse por la misma convención.

35 Otros restos hidrófilos que forman enlaces de hidrógeno incluyendo, pero no limitado a, asparagina y glutamina, pueden incorporarse a los péptidos. Si los restos de alanina en los péptidos se cambian a restos más hidrófobos, tales como leucina, isoleucina, fenilalanina o tirosina, los péptidos resultantes tienen una mayor tendencia a autoensamblarse y formar matrices peptídicas con resistencia potenciada. Algunos péptidos que tienen secuencias y longitudes de aminoácidos similares a los péptidos descritos en el presente documento forman hélices alfa y bobinas aleatorias, en lugar de láminas beta, y no forman estructuras macroscópicas. De esta manera, Además de la auto complementariadad, es probable que otros factores sean importantes para la formación de estructuras macroscópicas, tales como la longitud del péptido, el grado de interacción intermolecular y la capacidad de formar matrices escalonadas.

45 Los restos no apareados pueden interactuar (por ejemplo, formar enlaces de hidrógeno, etc.) con el disolvente. Las interacciones péptido-péptido también pueden implicar fuerzas de van der Waals y/o fuerzas que no constituyen enlaces covalentes. Los péptidos son estructuralmente compatibles cuando son capaces de mantener una distancia intrapeptídica suficientemente constante para permitir el autoensamblaje y la formación de la estructura. La distancia intrapeptídica puede variar. "Distancia intrapeptídica", como se usa en el presente documento, se refiere al promedio de un número representativo de distancias entre restos de aminoácidos adyacentes. En una realización, la distancia intrapeptídica es inferior a aproximadamente 4 angstroms, preferentemente inferior a aproximadamente 3, más preferentemente inferior a 2 angstroms y lo más preferentemente inferior a aproximadamente 1 angstrom. Sin embargo, la distancia intrapeptídica puede ser mayor que esta. Estas distancias pueden calcularse a base del modelado molecular o a base de un procedimiento simplificado descrito en la Patente de EE.UU. N.º 5.670.483 de Zhang, y col.

55 Las estructuras descritas en el presente documento pueden formarse mediante autoensamblaje de los péptidos descritos en las patentes de EE.UU. N.º 5.670.483; 5.955.343; 6.548.630; y 6.800.481 de Zhang y col.; Holmes y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 97:6728-6733 (2000); Zhang y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 90:3334-3338 (1993); Zhang y col., Biomaterials, 16:1385-1393 (1995); Caplan y col., Biomaterials, 23:219-227 (2002); Leon y col., J. Biomater. Sci. Polym. Ed., 9:297-312 (1998); y Caplan y col., Biomacromolecules, 1:627-631 (2000).

Pueden usarse péptidos autoensamblables que contienen restos amino hidrófobos e hidrófilos alternativos. Los ejemplos de péptidos hidrófobos e hidrófilos representativos se enumeran en la Tabla 1.

ES 2 756 531 T3

Tabla 1. Péptidos representativos autoensamblables

N.º	Secuencia (N → C)
1.	n-SGSGSGSGSGSGSGSG-c (SEQ ID NO: 2)
2.	n-SASASASASASASA-c (SEQ ID NO: 3)
3.	n-SVSVSVSVSVSVSV-c (SEQ ID NO: 4)
4.	n-SLSLSLSLSLSLSL-c (SEQ ID NO: 5)
5.	n-SISISISISISISI-c (SEQ ID NO: 6)
6.	n-SMSMSMSMSMSM-c (SEQ ID NO: 7)
7.	n-SFSFSFSFSFSF-c (SEQ ID NO: 8)
8.	n-SWSWSWSWSWSW-c (SEQ ID NO: 9)
9.	n-SPSPSPSPSPSP-c (SEQ ID NO: 10)
10.	n-TGTGTGTGTGTG-c (SEQ ID NO: 11)
11.	n-TATATATATATA-c (SEQ ID NO: 12)
12.	n-TVTVTVTVTVTV-c (SEQ ID NO: 13)
13.	n-TLTLTLTLTLTL-c (SEQ ID NO: 14)
14.	n-TITITITITITI-c (SEQ ID NO: 15)
15.	n-TMTMTMTMTMTM-c (SEQ ID NO: 16)
16.	n-TFTFTFTFTFTF-c (SEQ ID NO: 17)
17.	n-TWTWTWTWTWTW-c (SEQ ID NO: 18)
18.	n-TPTPTPTPTPTP-c (SEQ ID NO: 19)
19.	n-CGCGCGCGCGCG-c (SEQ ID NO: 20)
20.	n-CACACACACACA-c (SEQ ID NO: 21)
21.	n-CVCVCVCVCVCV-c (SEQ ID NO: 22)
22.	n-CLCLCLCLCLCL-c (SEQ ID NO: 23)
23.	n-CICICICICICI-c (SEQ ID NO: 24)
24.	n-CMCMCMCMCM-c (SEQ ID NO: 25)
25.	n-CFCFCFCFCFCF-c (SEQ ID NO: 26)
26.	n-CWCWCWCWCWC-c (SEQ ID NO: 27)
27.	n-CPCPCPCPCPCP-c (SEQ ID NO: 28)
28.	n-YGYGYGYGYGYG-c (SEQ ID NO: 29)
29.	n-YAYAYAYAYAYA-c (SEQ ID NO: 30)
30.	n-YVYVYVYVYVYV-c (SEQ ID NO: 31)
31.	n-YLYLYLYLYLYL-c (SEQ ID NO: 32)
32.	n-YIYIYIYIYIYI-c (SEQ ID NO: 33)
33.	n-YMYMYMYMYMYM-c (SEQ ID NO: 34)
34.	n-YFYFYFYFYFYF-c (SEQ ID NO: 35)
35.	n-YWYWYWYWYWYW-c (SEQ ID NO: 36)
36.	n-YPYPYPYPYPYP-c (SEQ ID NO: 37)
37.	n-NGNGNGNGNGNG-c (SEQ ID NO: 38)
38.	n-NANANANANANA-c (SEQ ID NO: 39)
39.	n-NVNVNVNVNVNV-c (SEQ ID NO: 40)
40.	n-NLNLNLNLNLNL-c (SEQ ID NO: 41)
41.	n-NINININININI-c (SEQ ID NO: 42)
42.	n-NMNMNMNMNMNM-c (SEQ ID NO: 43)
43.	n-NFNFNFNFNFNF-c (SEQ ID NO: 44)
44.	n-NWNWNWNWNWNW-c (SEQ ID NO: 45)
45.	n-NPNPNPNPNPNP-c (SEQ ID NO: 46)
46.	n-QGQGQGQGQGQG-c (SEQ ID NO: 47)
47.	n-QAQAQAQAQAQA-c (SEQ ID NO: 48)
48.	n-QVQVQVQVQVQV-c (SEQ ID NO: 49)
49.	n-QLQLQLQLQLQL-c (SEQ ID NO: 50)

(continuación)

N.º	Secuencia (N → C)
50.	n-QIQIQIQIQIQIQI-c (SEQ ID NO: 51)
51.	n-QMQMQMQMQMQMQM-c (SEQ ID NO: 52)
52.	n-QFQFQFQFQFQFQF-c (SEQ ID NO: 53)
53.	n-QWQWQWQWQWQWQW-c (SEQ ID NO: 54)
54.	n-QPQPQPQPQPQPQP-c (SEQ ID NO: 55)
55.	n-AEAKAEAKAEAKAEAK-c (SEQ ID NO: 56)
56.	n-RADARADARADARADA-c (SEQ ID NO: 1)
57.	n-RAEARAEARAEARAEA-c (SEQ ID NO: 58)
58.	n-KADAKADAKADAKADA-c (SEQ ID NO: 59)

Pueden usarse otros péptidos o proteínas en combinación o alternancia con los péptidos o composiciones autoensamblados desvelados. Se apreciará que los péptidos adicionales pueden incluir otros péptidos o proteínas autoensamblables. Alternativamente, el péptido pueden ser péptidos que no se autoensamblan. Los péptidos, proteínas o variantes químicamente modificadas de los mismos adicionales representativos incluyen, pero no se limitan a los péptidos proporcionados en la Tabla 2.

5

Tabla 2. Péptidos Adicionales

N.º	Secuencia (N → C)
1.	Pmp-Y(Me)-I-T-N-C-P-Orn-Y-NH ₂ (SEQ ID NO: 60)
2.	Mpr-Y-F-Q-N-C-P-R (SEQ ID NO: 61)
3.	C-Y-F-Q-N-C-P-R-G-NH ₂ (SEQ ID NO: 62)
4.	C-Y-F-Q-N-C-P-R (SEQ ID NO: 63)
5.	C-Y-Ile-Q-N-C-P-R-G-NH ₂ (SEQ ID NO: 64)
6.	Y-F-Q-N-Asu-P-R-G-NH ₂ (SEQ ID NO: 65)
7.	Y-Ile-Q-N-Asu-P-R-G-NH ₂ (SEQ ID NO: 66)
8.	Mpr-D-PyridylAnine-F-Q-N-C-P-R-G-NH ₂ (SEQ ID NO: 67)
9.	Deamino-Pen-Y-F-V-N-C-P-DR-G-NH ₂ (SEQ ID NO: 68)
10.	Mpr-Y-F-Q-N-C-P-R-G-NH ₂ (SEQ ID NO: 69)
11.	Mpr-Y-F-Q-N-C-P-DR-G-NH ₂ (SEQ ID NO: 70)
12.	Mpr-Y-F-Q-N-C-P-K (SEQ ID NO: 71)
13.	C-Y-F-Q-N-C-P-K-G-NH ₂ (SEQ ID NO: 72)
14.	C-Y-F-Q-N-C-P-K (SEQ ID NO: 73)
15.	Mpr-Y-F-V-N-C-P-DR-G-NH ₂ (SEQ ID NO: 74)
16.	C-F-Ile-Q-N-C-P-Orn-G-NH ₂ (SEQ ID NO: 75)
17.	Pmp-DY(OEt)-F-V-N-C-P-Cit-G-NH ₂ (SEQ ID NO: 76)
18.	Pmp-Y(OEt)-F-V-N-C-P-R-G-NH ₂ (SEQ ID NO: 77)
19.	Pmp-Y(Me)-F-Q-N-C-P-R-G-NH ₂ (SEQ ID NO: 78)
20.	Pmp-Y(Me)-I-Q-N-C-P-Orn-G-NH ₂ (SEQ ID NO: 79)
21.	G-DR-G-D-S-P (SEQ ID NO: 80)
22.	G-DR-G-D-S-P-A-S-S-K (SEQ ID NO: 81)
23.	G-P-R
24.	G-Pen-G-R-G-D-S-P-C-A (SEQ ID NO: 82)
25.	GRADSP (SEQ ID NO: 83)
26.	GRGD-DS-P (SEQ ID NO: 84)
27.	GRGDNP (SEQ ID NO: 85)
28.	GRGDS (SEQ ID NO: 86)
29.	GRGDSP (SEQ ID NO: 87)
30.	GRGDSPC (SEQ ID NO: 88)
31.	GRGDSPK (SEQ ID NO: 89)
32.	GRGDTP (SEQ ID NO: 90)
33.	GRGES (SEQ ID NO: 91)
34.	GRGESP (SEQ ID NO: 92)
35.	GRGETP (SEQ ID NO: 93)
36.	KGDS (SEQ ID NO: 94)
37.	GAVSTA (SEQ ID NO: 95)
38.	WTVPTA (SEQ ID NO: 96)
39.	TDVNGDGRHDL (SEQ ID NO: 97)

(continuación)

N.º	Secuencia (N → C)
40.	REDV (SEQ ID NO: 98)
41.	RGDC (SEQ ID NO: 99)
42.	RGDS (SEQ ID NO: 100)
43.	RGDSPASSKP (SEQ ID NO: 101)
44.	RGDT (SEQ ID NO: 102)
45.	RGDV (SEQ ID NO: 103)
46.	RGES (SEQ ID NO: 104)
47.	SDGR (SEQ ID NO: 105)
48.	SDGRG (SEQ ID NO: 106)
49.	YRGDS (SEQ ID NO: 107)
50.	EGVNDNEEGFFSAR (SEQ ID NO: 108)
51.	YADSGEGDFLAEGGGVR (SEQ ID NO: 109)
52.	Glp-GVNDNEEGFFSARY (SEQ ID NO: 110)

Pmp = fosfato de piridoxamina

Mpr = 3-mercaptopropionilo

Deamino-Pen = desamino penicilamina

Pen = penicilamina

Asu = amino succinilo

OEt = etoxi

Me = metilo

Cit = citrulina

5 Pueden generarse otros péptidos útiles autoensamblables, por ejemplo, que difieren de los ejemplificados por un único resto de aminoácido o por múltiples restos de aminoácido (por ejemplo, por inclusión o exclusión de un cuarteto repetido). Por ejemplo, uno o más restos de cisteína pueden incorporarse en los péptidos y estos restos pueden unirse entre sí mediante la formación de enlaces disulfuro. Las estructuras unidas de esta manera pueden tener una mayor resistencia mecánica con respecto a las estructuras hechas con péptidos comparables que no incluyen restos de cisteína y por lo tanto no son capaces de formar enlaces disulfuro.

10 Los restos de aminoácidos en los péptidos autoensamblables pueden ser de aminoácidos de origen natural o de origen no natural. Los aminoácidos de origen natural pueden incluir restos de aminoácidos codificados por el código genético convencional así como aminoácidos no convencionales (por ejemplo, aminoácidos que tienen la configuración D en lugar de la configuración L), así como aquellos aminoácidos que pueden formarse mediante modificaciones de aminoácidos convencionales (por ejemplo pirrolisina o seleno-cisteína y ornitina). Los aminoácidos no naturales no se encuentran o no se han encontrado en la naturaleza, pero puede incorporarse en una cadena peptídica. Los aminoácidos no naturales adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido D-aloi-soleucina(2R,3S)-2-amino-3-metilpentanoico, ácido L-ciclopentil glicina (S)-2-amino-2-ciclopentil acético. Pueden encontrarse otros ejemplos de aminoácidos no naturales en los libros de texto o en la web mundial (por ejemplo, el California Institute of Technology mantiene un sitio que muestra estructuras de aminoácidos no naturales que se han incorporado con éxito en proteínas funcionales). Los restos de aminoácidos no naturales y derivados de aminoácidos se describen en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N.º 2004/0204561 de Ellison.

20 Los péptidos autoensamblables pueden sintetizarse o purificarse químicamente a partir de fuentes naturales o producidas de forma recombinante por procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los péptidos pueden sintetizarse usando la química de F-moc convencional.

25 Los derivados de Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo) convencionales incluyen Fmoc-Asp(OfBu)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH y Fmoc-Ala-OH. Los acoplamiento están mediados por DIC (diisopropilcarbodiimida)/6-Cl-HOBT (6-cloro-1-hidroxibenzotriazol). En algunas realizaciones, los cuatro últimos restos del péptido requieren uno o más procedimientos de reacoplamiento. En particular, el acoplamiento final de Fmoc-Arg(Pbf)-OH puede requerir reacoplamiento. Por ejemplo, puede llevarse a cabo un segundo o tercer reacoplamiento para completar el péptido usando una química de activación más fuerte tales como DIC/HOAT (1-hidroxi-7-azabenzotriazol) o HATU (1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato)/NMM (N-metilmorfolina).

30 La escisión acidolítica del péptido puede llevarse a cabo con el uso de secuestradores de carbocación (tioanisol, anisol y H₂O). La optimización puede lograrse variando la proporción de los componentes de la mezcla de escisión. Una relación de mezcla de escisión ejemplar es 90:2,5:2,5:5 (ácido trifluoroacético (TFA):tioanisol-anisol-H₂O). La reacción puede llevarse a cabo durante 4 h. a temperatura ambiente.

35 En algunas realizaciones la retirada de impurezas residuales se lleva a cabo mediante etapas de lavado. Por ejemplo, el TFA y las impurezas orgánicas pueden eliminarse mediante precipitación y lavados repetidos con éter dietílico frío y éter metil t-butílico (MTBE).

Los péptidos producidos usando los procedimientos desvelados pueden purificarse usando cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Los disolventes adecuados para disolver los péptidos incluyen ácido trifluoroacético puro (TFA). En algunas realizaciones, 8 ml de péptido TFA/g es suficiente para disolver completamente los péptidos después de la precipitación. Por ejemplo, el TFA puede diluirse en H₂O para su uso en los procedimientos desvelados. Típicamente, los péptidos permanecen solubles a concentraciones de TFA del 0,5 % al 8 % y pueden cargarse en columnas de fase inversa (RP)-HPLC para el intercambio de sal. Los procedimientos ejemplares de intercambio de sal usan 3-4 volúmenes de columna de tampón ácido para eliminar el contraión TFA debido a su coeficiente de acidez más fuerte. Los tampones adecuados para su uso en el lavado del contraión TFA incluyen HCl al 0,1 % en H₂O.

Después de la retirada de TFA, los péptidos pueden eluirse con un gradiente escalonado. Los tampones de elución ejemplares incluyen acetonitrilo al 30 % (MeCN) frente a HCl al 0,1 % en H₂O. Para el intercambio de acetato, los péptidos pueden cargarse de la misma solución de TFA diluida, lavarse con 3-4 volúmenes de columna de ácido acético (AcOH) al 1 % en H₂O, seguido de 2 volúmenes de columna de NH₄OAc 0,1 M en H₂O, pH 4,4. En algunas realizaciones, la columna se lava nuevamente con 3-4 volúmenes de columna de AcOH al 1 % en H₂O.

Los péptidos pueden eluirse de las columnas usando un gradiente escalonado del 30 % de MeCN frente al 1 % de AcOH en H₂O. En algunas realizaciones, la elución de péptidos puede potenciarse con intercambio de acetato. Los tampones ejemplares para el intercambio de acetato incluyen NH₄OAc 0,1 M en H₂O, pH 4,4.

La HPLC analítica puede llevarse a cabo para evaluar la pureza y la homogeneidad de los péptidos. Una columna de HPLC ejemplar para su uso en HPLC analítica es una columna PHENOMENEX® JUPITER®. En algunas realizaciones, la HPLC analítica se lleva a cabo usando una columna y tampón que se calientan a una temperatura que es superior a 25 °C, por ejemplo 25-75 °C. En una realización particular, la HPLC analítica se lleva a cabo a temperaturas de aproximadamente 65 °C. Puede usarse un gradiente escalonado para separar la composición peptídica. En algunas realizaciones, el gradiente es del 1 %-40 % de MeCN frente al 0,05 % de TFA en H₂O. El cambio en el gradiente puede lograrse durante 20 minutos usando un caudal de 1 ml/min. Los péptidos pueden detectarse usando la detección UV a 215 nm.

Los péptidos autocomplementarios tales como EAKA16-I (SEQ ID NO: 410), RADA16-I (SEQ ID NO: 1), RAEA16-I (SEQ ID NO: 58) y KADA16-I (SEQ ID NO: 59) se describen en Zhang, y col. ((1999) Peptide self-assembly in functional polymer science and engineering. Reactive & Functional Polymers, 41, 91-102).

Las estructuras basadas en péptidos pueden estar formadas por mezclas heterogéneas de péptidos (es decir, mezclas que contienen más de un tipo de péptido conforme a una fórmula dada o a dos o más de las fórmulas). En algunas realizaciones, cada uno de los tipos de péptidos en la mezcla puede autoensamblarse solo. En otras realizaciones, uno o más de cada tipo de péptido no se autoensamblaría solo, pero la combinación de péptidos heterogéneos puede autoensamblarse (es decir, los péptidos en la mezcla son complementarios y estructuralmente compatibles entre sí). Por lo tanto, puede usarse una mezcla homogénea de péptidos autocomplementarios y autocompatibles de la misma secuencia o que contiene la misma subunidad repetitiva, o una mezcla heterogénea de péptidos diferentes, que son complementarios y estructuralmente compatibles entre sí.

En una realización preferida, pueden añadirse una o más secuencias de los aminoácidos cortas que ayudan al autoensamblaje (denominadas secuencias de ayuda al ensamblaje) a una mezcla homogénea o heterogénea de secuencias de los aminoácidos que por sí solas no se autoensamblan. Las secuencias de ayuda al ensamblaje contienen aminoácidos que son complementarios con los aminoácidos en las secuencias de la mezcla. Las secuencias de ayuda al ensamblaje pueden contener cualquier número de aminoácidos. Preferentemente, las secuencias de ayuda al ensamblaje contienen al menos 4 aminoácidos. Las secuencias de ayuda al ensamblaje pueden contener un conector flexible entre los aminoácidos que ayuda al autoensamblaje. Por ejemplo, la secuencia de asistencia de ensamblaje puede contener un par, una tríada o un cuarteto de ensamblaje que ayuda a los aminoácidos en los extremos de la secuencia que están conectados a través de un enlazador flexible. Las secuencias de asistencia de ensamblaje adecuadas incluyen, pero no se limitan a, RADA (SEQ ID NO: 57) y EAKA (SEQ ID NO: 111).

Los enlazadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, correas a base de éter tales como polietilenglicol (PEG), N-succinimidil 3-(2-piridilditio)propionato (SPDP, espaciador de 3 y 7 átomos), SPDP de cadena larga (espaciador de 12 átomos), (succinimidiloxicarbonil- α -metil-2-(2-piridilditio)tolueno) (SMPT, espaciador de 8 átomos), succinimidil-4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato) (SMCC, espaciador de 11 átomos) y sulfosuccinimidil-4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato, (sulfo-SMCC, espaciador de 11 átomos), éster de m-maleimidobenzoil-N-hidroxisuccinimida (MBS, espaciador de 9 átomos), éster de N-(γ -maleimidobutiriloxi)succinimida (GMBS, espaciador de 8 átomos), éster de N-(γ -maleimidobutiriloxi)sulfosuccinimida (sulfo-GMBS, espaciador de 8 átomos), 6-((yodoacetil)amino)hexanoato de succinimidilo (SIAX, espaciador de 9 átomos), 6-(6-(((4-yodoacetil)amino)hexanoil)amino)hexanoato de succinimidilo (SIAXX, espaciador de 16 átomos) y yodoacetato de p-nitrofenilo (NPFA, espaciador de 2 átomos). Un experto en la materia también reconocerá que puede usarse una diversidad de enlazadores distintos, con diferentes números de átomos.

Las composiciones descritas en el presente documento independientemente de la forma precisa (por ejemplo, ya sea en forma líquida o moldeada) e independientemente de las composiciones globales (por ejemplo, si se combinan con otro agente, se contienen dentro de un dispositivo, o se empaquetan en un kit) pueden incluir una mezcla de una o

más cadenas peptídicas.

Pueden formarse estructuras autoensambladas que tengan diversos grados de rigidez o elasticidad. Las estructuras suelen tener un módulo elástico bajo (por ejemplo, un módulo en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 kPa, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 kPa, más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 kPa medido por procedimientos convencionales, tales como en un reómetro de placa cónica convencional). Los valores bajos pueden ser preferibles, ya que permiten la deformación de la estructura como resultado del movimiento, en respuesta a la presión, en caso de contracción celular. Más específicamente, la rigidez puede controlarse de diversas maneras, incluyendo mediante el cambio de la longitud, la secuencia y/o la concentración de las moléculas precursoras (por ejemplo, péptidos autoensamblables). También pueden emplearse otros procedimientos para aumentar la rigidez. Por ejemplo, uno puede adjuntar, a los precursores, moléculas de biotina o cualquier otra molécula que pueda reticularse posteriormente o entre sí de otra manera. Las moléculas (por ejemplo, biotina) pueden incluirse en un N o C-terminal de un péptido o unirse a uno o más restos entre los términos. Cuando se usa biotina, la reticulación puede lograrse mediante la posterior adición de avidina. Los péptidos que contienen biotina o péptidos que contienen otras moléculas reticulables están dentro del ámbito de la presente invención. Por ejemplo, los restos de aminoácidos con grupos polimerizables, incluyendo pero no limitados a grupos vinilo, pueden incorporarse y reticularse por exposición a la luz UV. El grado de la reticulación puede controlarse con precisión aplicando la radiación durante un período de tiempo predeterminado. La extensión de la reticulación puede determinarse mediante dispersión de luz, filtración en gel o microscopía electrónica de barrido usando procedimientos bien conocidos en la técnica. Adicionalmente, la reticulación puede examinarse mediante HPLC o análisis de espectrometría de masas de la estructura después de la digestión con una proteasa, tales como metaloproteasas de matriz. La resistencia del material puede determinarse antes y después de la reticulación. Independientemente de si la reticulación se logra mediante un agente químico o energía luminosa, las moléculas pueden reticularse en el transcurso de la creación de un molde o cuando se aplican soluciones que contienen péptidos al cuerpo. Además, las cadenas peptídicas autoensamblables pueden reticularse para formar un patrón de tipo tela de araña para reforzar el material *in vivo*. Los reticulados sirven para reforzar el material proporcionando mayor rigidez y resistencia. Por ejemplo, el material autoensamblable puede aplicarse a una herida, en el que la periferia del material está funcionalizada con grupos polimerizables. Tras reticular, la periferia del material se vuelve más rígida, anclando el material al sitio de la herida, mientras que el interior del material permanece flexible para moverse a medida que se mueve el cuerpo.

La vida media (por ejemplo, la vida media *in vivo*) de las estructuras también puede modularse incorporando sitios de escisión de proteasa o peptidasa en los precursores que posteriormente forman una estructura dada. Las proteasas o peptidasas que se producen de forma natural *in vivo* o que se introducen (por ejemplo, por un cirujano) puede promover la degradación escindiendo sus sustratos afines.

Pueden realizarse combinaciones de cualquiera de las modificaciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, pueden utilizarse péptidos autoensamblables que incluyen un sitio de escisión de proteasa y un resto de cisteína y/o un agente de reticulación, kits y dispositivos que los contienen y procedimientos para su uso.

Las estructuras peptídicas formadas a partir de cualquier péptido autoensamblable fabricado por cualquier procedimiento pueden caracterizarse usando diversas técnicas biofísicas y ópticas, tales como difracción circular (CD), dispersión dinámica de la luz, transformada de Fourier infrarroja (FTIR), microscopía de fuerza atómica (tensión) (ATM), microscopía electrónica de barrido (MEB) y microscopía electrónica de transmisión (MET). Por ejemplo, pueden usarse procedimientos biofísicos para determinar el grado de estructura secundaria de la lámina beta en la estructura peptídica. El tamaño de filamento y de poro, el diámetro de fibra, la longitud, la elasticidad y la fracción de volumen pueden determinarse usando análisis de imagen cuantitativo de escaneo y/o micrografías electrónicas de transmisión. Las estructuras también pueden examinarse usando varias técnicas de prueba mecánica convencionales para medir el grado de hinchazón, el efecto del pH y la concentración de iones en la formación de la estructura, el nivel de hidratación en diversas condiciones, la resistencia a la tracción, así como la manera en la que diversas características cambian durante el período de tiempo requerido para que las estructuras se formen y se degraden. Estos procedimientos permiten a un experto en la materia determinar cuál de las diversas alternativas y péptidos descritos en el presente documento son los más adecuados para su uso en los diversos procedimientos y permiten la optimización de los diversos procedimientos.

En otra realización, se describen en el presente documento los materiales autoensamblables que pueden anclarse o interactuar con la matriz extracelular estructural (ECM) en los bordes de los vasos sanguíneos y/o tejidos. Estos materiales autoensamblables típicamente tienen secciones hidrófobas y/o hidrófilas que permiten que el material reaccione o interactúe con las glucoproteínas encontradas en la ECM.

Preferentemente, los materiales autoensamblables cuando se descomponen, no provocan ninguna toxicidad secundaria. Además, el producto de descomposición de los materiales autoensamblables sería adecuado para el crecimiento y la reparación de los tejidos circundantes.

1. Otros materiales autoensamblables

También en esta sección, "realizaciones" no se refieren necesariamente a realizaciones de la invención reivindicada.

La presente invención consiste únicamente en la materia objeto definida por las reivindicaciones adjuntas. Otra realización proporciona péptidos autoensamblables que tienen un segmento de restos que tienen una carga positiva en condiciones fisiológicas unidas a un segmento de restos que tienen una carga negativa en condiciones fisiológicas. El segmento de restos cargados positiva o negativamente puede incluir aproximadamente 2 a aproximadamente 50
 5 restos de aminoácidos, típicamente de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 restos, más típicamente de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 restos de aminoácidos. En otra realización, aproximadamente la mitad de los restos del péptido autoensamblable tienen carga positiva y la otra mitad del péptido autoensamblable tiene
 10 restos de aminoácidos cargados negativamente. Una combinación de estos péptidos puede autoensamblarse haciendo coincidir el extremo positivo de un primer péptido autoensamblable con el extremo negativo de un segundo péptido autoensamblable. El extremo negativo del primer péptido autoensamblable coincidirá o se alineará con el extremo positivo del segundo péptido autoensamblable. Los péptidos autoensamblables se apilarán o se agregarán basándose en los extremos opuestos de los péptidos autoensamblables que se atacan en función de la carga en las composiciones fisiológicas. Una realización representativa proporciona un péptido autoensamblable que tiene la siguiente secuencia RRRR - DDDD (SEQ ID NO: 114) o GGGG-SSSS (SEQ ID NO: 115).

En otra realización adicional más, el péptido autoensamblable tiene una primera región hidrófoba unida operativamente a una primera región hidrófila. La primera región hidrófoba puede incluir un segmento de restos de aminoácidos que tienen cadenas laterales hidrófobas en condiciones fisiológicas. La primera región hidrófoba puede incluir un segmento de restos de aminoácidos que tienen cadenas laterales hidrófilas en condiciones fisiológicas. En esta realización, los extremos hidrófobos de los péptidos autoensamblables se ensamblarían con otros extremos hidrófobos y los extremos hidrófilos se ensamblarían con otros extremos hidrófilos. El ensamblaje puede controlarse alterando el entorno de los péptidos. Dichos materiales podrían usarse para recubrir el interior de un lumen. Los extremos hidrófobos probablemente interactuarían con el ECM de la superficie del lumen sellando la superficie mientras que los extremos hidrófilos se extienden hacia el centro del lumen. Los fluidos continuarían fluyendo a través de la luz. A medida que el material se degrada y/o se retira de la superficie del lumen, el material fluiría desde otras áreas y nuevamente se anclaría a la superficie del lumen, de esta manera la composición actúa como un depósito que proporciona material nuevo según sea necesario. Alternativamente, podría administrarse material adicional para reemplazar el material que se ha desgastado o degradado. En otra realización, el material puede usarse como parches dinámicos, por ejemplo, en el tratamiento de úlceras o para su uso en el intestino.

Otra realización proporciona un péptido autoensamblable que contiene un segmento de restos que tienen una carga positiva o negativa en condiciones fisiológicas. Las secuencias de aminoácidos representativas para péptidos autoensamblables cargados positivamente incluyen, pero no se limitan a, KKKK (SEQ ID NO: 116), RRRR (SEQ ID NO: 117) o HHHH (SEQ ID NO: 118). Las secuencias de aminoácidos representativas para péptidos autoensamblables cargados negativamente incluyen, pero no se limitan a, DDDD (SEQ ID NO: 119) o EEEE (SEQ ID NO: 120). Cuando se combinan, una cadena de restos de aminoácidos cargados positivamente se alineará paralela y opuesta con una
 30 cadena de restos de aminoácidos cargados negativamente. En determinadas realizaciones, las cadenas de aminoácidos cargados positivamente se alternarán con cadenas de aminoácidos cargados negativamente para formar una estructura multicapa.

Todavía otra realización proporciona péptidos autoensamblables que tienen una combinación de restos de aminoácidos polares hidrófilos y restos de aminoácidos no polares hidrófobos en condiciones fisiológicas. El uno o más restos hidrófilos pueden alternarse con uno o más restos hidrófobos. Por ejemplo, la secuencia de aminoácidos de un péptido autoensamblable representativo puede ser GQQQ (SEQ ID NO: 121), GGQQGG (SEQ ID NO: 122), GQQGQQG (SEQ ID NO: 123), GGQGGQGG (SEQ ID NO: 124), etc. Se apreciará que la división del péptido autoensamblable en un entorno polar o no polar puede controlarse alterando la relación de restos de aminoácidos hidrófobos a restos de aminoácidos hidrófilos, en la que una proporción mayor que 1:1 indica que el péptido se reparte más en condiciones hidrófobas en comparación con las condiciones hidrófilas. Una relación de menos de 1:1 indica que el péptido se reparte más en condiciones hidrófilas que en condiciones hidrófobas.

Pueden realizarse combinaciones de cualquiera de las modificaciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, pueden utilizarse péptidos autoensamblables que incluyen un sitio de escisión de proteasa y un resto de cisteína y/o un agente de reticulación, kits y dispositivos que los contienen y procedimientos para su uso. Las composiciones pueden usarse para prevenir o limitar el movimiento de un fluido corporal, para estabilizar tejidos o células, o para prevenir la contaminación cuando se administra a un sitio que lo necesita. Las composiciones pueden estar en forma de polvo seco, una oblea, un disco, un comprimido, una cápsula, un líquido, un gel, una crema, una espuma, una pomada, una emulsión, un recubrimiento sobre una endoprótesis, catéter u otro implante médico, los péptidos incorporados a una micropartícula, una matriz polimérica, un hidrogel, una tela, unas vendas, una sutura o una esponja.

B. Materiales no peptídicos que se autoensamblan

Otra clase de materiales que pueden autoensamblarse son los peptidomiméticos. Los peptidomiméticos, como se usan en el presente documento, se refieren a moléculas, que imitan la estructura peptídica. Los peptidomiméticos tienen características generales análogas a sus estructuras parentales, los polipéptidos, tales como la anfifilicidad. Algunos ejemplos de tales materiales peptidomiméticos se describen en Moore y col., Chem. Rev. 101(12), 3893-4012 (2001).

Los materiales peptidomiméticos pueden clasificarse en cuatro categorías: α -péptidos, β -péptidos, γ -péptidos y δ -péptidos. También pueden usarse copolímeros de estos péptidos.

Algunos ejemplos de peptidomiméticos de α -péptidos incluyen, pero no se limitan a, oligoureas enlazadas en *N,N'*, oligopirrolinonas, oxazolidin-2-onas, azatidas y azapéptidos.

- 5 Algunos ejemplos de β -péptidos incluyen, pero no se limitan a, plegámeros de β -péptido, β -aminoácidos, análogos de β -péptidos que contienen azufre y péptidos de hidrazino.

Algunos ejemplos de γ -péptidos incluyen, pero no se limitan a, plegámeros de γ -péptidos, oligoureas, oligocarbamatos y fosfodiésteres.

- 10 Algunos ejemplos de δ -péptidos incluyen, pero no se limitan a, δ -aminoácidos y carbopeptoides a base de alqueno, tales como carbopeptoides a base de piranosa y carbopeptoides a base de furanosa.

1. Peptidomiméticos y oligómeros que tienen esqueletos, que puede adoptar conformaciones de hélice, de lámina o de red

- 15 Otra clase de compuestos que se autoensamblan incluyen oligómeros que tienen esqueletos, que puede adoptar conformaciones de hélice o de lámina. Algunos ejemplos de tales compuestos incluyen, pero no se limitan a, compuestos que tienen esqueletos que utilizan segmentos de biperidina, compuestos que tienen esqueletos que utilizan interacciones solvóforas, compuestos que tienen esqueletos que utilizan interacciones de cadena lateral, compuestos que tienen esqueletos que utilizan interacciones de enlaces de hidrógeno y compuestos que tienen esqueletos que utilizan coordinación de metales.

- 20 Algunos ejemplos de compuestos que contienen esqueletos que utilizan segmentos de biperidina incluyen, pero no se limitan a, oligo(piridina-pirimidinas), oligo(piridina-pirimidinas) con enlazadores hidrazales y piridina-piridazinas.

- 25 Los ejemplos de compuestos que contienen esqueletos que utilizan interacciones solvóforas incluyen, pero no se limitan a, oligoguanidinas, aedámeros (estructuras que aprovechan las propiedades de apilamiento de las interacciones donador-aceptor de electrones aromáticos de subunidades unidas covalentemente) como los oligómeros que contienen anillos de diimida 1,4,5,8-naftalen-tetracarboxilica y anillos de 1,5-dialcoxinaftaleno, y ciclofanos tales como sustituido *N*-bencilfenilpiridinio ciclofanos.

Algunos ejemplos de compuestos que contienen esqueletos que utilizan interacciones de cadena lateral incluyen, pero no se limitan a, oligotiofenos tales como oligotiofenos con cadenas laterales quirales de *p*-fenil-oxazolina y oligo(*m*-fenileno-etileno).

- 30 Algunos ejemplos de compuestos que contienen esqueletos que utilizan interacciones de enlaces de hidrógeno incluyen, pero no se limitan a, esqueletos de amida aromática tales como oligo(2,2'-biperidina-3,3'-diamina acilada) y oligo(2,5-bis [2-aminofenil]pirazina), esqueletos de diaminopiridina templados por cianurato y esqueletos de fenileno-piridina-pirimidina etinileno templados por ácido isoftálico.

- 35 Los ejemplos de compuestos que contienen esqueletos que utilizan la coordinación de metales incluyen, pero no se limitan a, bilionas de zinc, oligopiridinas complejadas con Co(II), Co(III), Cu(II), Ni(II), Pd(II), Cr(III) o Y(III), oligo(*m*-fenileno etinileno) que contienen grupos ciano coordinadores de metales y hexapirinas.

2. Nucleotidomiméticos

Otra clase de moléculas, que pueden autoensamblarse son nucleotidomiméticos tales como los oligonucleótidos isoméricos, carbohidratos modificados, nucleótidos con enlaces de nucleótidos modificados, y nucleótidos con nucleobases alternativas.

- 40 Los ejemplos de nucleótidos isoméricos incluyen, pero no se limitan a, iso-ARN e iso-ADN y α -ADN (cambio en la configuración anomérica de β a α), alt-ADN y 1-ADN.

- 45 Los ejemplos de carbohidratos modificados incluyen, pero no se limitan a, cadenas principales con conectividades de bases C 1' tales como oligonucleótidos de tetrafuranosilo, oligonucleótidos de pentopiranosilo y oligonucleótidos de hexopiranosilo; esqueletos con conectividades de base C2' tales como isonucleótidos (reposicionamiento de la conexión de azúcar base de C 1 a la posición C2), HNA (inserción de un grupo metileno adicional entre la posición 04' y C 1' de una furanosa), ANA (incorporación de un grupo C3'-(S)-hidroxilo), MNA (inversión de la configuración C3'-OH de (S) en ANA a (R)), CNA (reemplazo del O de la hexosa con un grupo metileno), CeNA (introducción de un alqueno 5'-6' dentro del anillo análogo), así como otros sistemas de anillos, oligonucleótidos restringidos torsionalmente tales como oligonucleótidos bicíclicos, LNA (restricción de la cadena principal de pentofarano a la configuración 3'-endo), oligonucleótidos flexibles a la torsión tales como extensiones de azúcar base (inserción de grupos metileno y etileno en ambos α - y β -desoxinucleótidos) y esqueletos acíclicos (derivados de glicerol que incorporan enlaces fosfodiéster).
- 50

Los ejemplos de nucleótidos con enlaces de nucleótidos modificados incluyen, pero no se limitan a, PNA (ácidos

nucleicos peptídicos), NDP (nucleo- δ -péptidos), esqueletos condensados a base de azúcar y enlaces catiónicos.

Los ejemplos de nucleobases alternativas incluyen, pero no se limitan a, nucleótidos con nucleobases aromáticas alternativas.

3. Otros materiales

5 Otros materiales, que pueden autoensamblarse incluyen Nolígómeros de alquilacrilamida y copolímeros de di y tribloques. Las *N*-alquilacrilamidas pueden asumir estructuras autoensambladas en forma de lámina (véase Kendhale, y col., Chem Comm.). Los ejemplos de copolímeros de bloque incluyen copolipéptidos, polipéptido-PEGS, PEO-polibutadienos, PEG-polisacáridos, etc.

10 Otra clase de materiales que se sabe que se autoensamblan son los dendrímeros. "Dendrímeros", como se usan en el presente documento, se refiere a polímeros ramificados con capas sucesivas de unidades ramificadas que rodean el núcleo central. Los dendrímeros pueden autoensamblarse a través de una diversidad de mecanismos diferentes, tales como enlaces de hidrógeno, interacciones iónicas, interacciones hidrófobas, interacción de disolvente, interacciones de cadena lateral y similares. Algunos ejemplos no limitantes de dendrímeros autoensamblables se describen en Zimmerman, y col., Science, Vol. 271, N.º 5252, 1095-1098 (1996); Zimmerman y col., J. Am. Chem. Soc., 124(46), 13757-13769 (2002); y Frechet, Proc. Nat. Acad. Sci., Vol. 99, N.º 8, 4782-4787 (2002).

C. Modificación de materiales autoensamblables para tejidos específicos diana

20 El material autoensamblable puede contener además un componente específico de tejido. El componente específico del tejido pueden ser péptidos, polisacáridos o glucoproteínas que son específicas para células de los ojos, los cerebro o la piel. Por ejemplo, Los carbohidratos de la superficie celular son componentes principales de la superficie externa de las células de mamíferos y con mucha frecuencia son característicos de los tipos de células. Se asume que los carbohidratos específicos del tipo celular están implicados en la interacción célula-célula. El componente específico del tejido puede, por lo tanto, dirigirse a estos carbohidratos de superficie específicos de células.

25 Adicionalmente, pueden añadirse colas hidrófobas o hidrófilas al material autoensamblable. Las colas pueden interactuar con las membranas celulares, anclando de esta manera el material autoensamblable en la superficie de la célula. La Tabla 3 muestra una lista de péptidos con colas hidrófobas. Las colas hidrófilas también pueden añadirse al péptido, solas o además de colas hidrófobas, para facilitar la interacción con el ECM de diferentes vasos o tejidos, tales como la vejiga.

Tabla 3. Colas hidrófobas

N.º	Secuencia (N → C)
1	GGGGGDGDGDGDGDGD (SEQ ID NO: 126)
2	GGGGGEGEGEGEGEGE (SEQ ID NO: 127)
3	GGGGGKKGKKGKKGK (SEQ ID NO: 128)
4	GGGGGRGRGRGRGRGR (SEQ ID NO: 129)
5	GGGGGHGHGHGHGHGH (SEQ ID NO: 130)
6	AAAAADADADADADAD (SEQ ID NO: 131)
7	AAAAEAEAEAEAEAE (SEQ ID NO: 132)
8	AAAAKAKAKAKAKAK (SEQ ID NO: 133)
9	AAAAARARARARARAR (SEQ ID NO: 134)
10	AAAAHAHAHAHAHAH (SEQ ID NO: 135)
11	VVVVDVDVDVDVDVD (SEQ ID NO: 136)
12	VVVVEVEVEVEVEVE (SEQ ID NO: 137)
13	VVVVKVKVKVKVKVK (SEQ ID NO: 138)
14	VVVVRVRVRVRVRVR (SEQ ID NO: 139)
15	VVVVHVHVHVHVHVH (SEQ ID NO: 140)
16	LLLLDLDLDLDLDL (SEQ ID NO: 141)
17	LLLLLELELELELELE (SEQ ID NO: 142)
18	LLLLKLKLKLKLKLK (SEQ ID NO: 143)
19	LLLLRLRLRLRLRLR (SEQ ID NO: 144)
20	LLLLHLHLHLHLHLH (SEQ ID NO: 145)
21	IIIIIDIDIDIDIDID (SEQ ID NO: 146)
22	IIIIIEIEIEIEIEIE (SEQ ID NO: 147)
23	IIIIKIKIKIKIKIKI (SEQ ID NO: 148)
24	IIIIIRIRIRIRIRIRI (SEQ ID NO: 149)

ES 2 756 531 T3

(continuación)

N.º	Secuencia (N → C)
25	IIIIHHHHHHHH (SEQ ID NO: 150)
26	MMMMMDMDMDMDMD (SEQ ID NO: 151)
27	MMMMMEMEMEMEMEME (SEQ ID NO: 152)
28	MMMMMKMKMKMKMKMK (SEQ ID NO: 153)
29	MMMMMRMRMRMRMRMR (SEQ ID NO: 154)
30	MMMMMHMHMHMHMHMH (SEQ ID NO: 155)
31	FFFFDFDFDFDFDF (SEQ ID NO: 156)
32	FFFFFEFEFEFEFE (SEQ ID NO: 157)
33	FFFFFKFKFKFKFK (SEQ ID NO: 158)
34	FFFFRFRFRFRFRFR (SEQ ID NO: 159)
35	FFFFFHfHfHfHfHfH (SEQ ID NO: 160)
36	WWWWDWDWDWDWDWD (SEQ ID NO: 161)
37	WWWWEWEWEWEWEWE (SEQ ID NO: 162)
38	WWWWKWKWKWKWKWK (SEQ ID NO: 163)
39	WWWWRWRWRWRWRWR (SEQ ID NO: 164)
40	WWWWHWHWHWHWHWH (SEQ ID NO: 165)
41	PPPPDPDPDPDPDP (SEQ ID NO: 166)
42	PPPPPEPEPEPEPEPE (SEQ ID NO: 167)
43	PPPPPKPKPKPKPKPK (SEQ ID NO: 168)
44	PPPPRPRPRPRPRPR (SEQ ID NO: 169)
45	PPPPPHPHPHPHPHPH (SEQ ID NO: 170)
46	AAAAARADARADARAD (SEQ ID NO: 171)
47	AAAAARADADARAR (SEQ ID NO: 172)
48	AAAAEAKAEAKAEAK (SEQ ID NO: 173)
49	AAAAEAKAKAEAE (SEQ ID NO: 174)
50	AAAAARAEARAEARAE (SEQ ID NO: 175)
51	AAAAARARAEARAE (SEQ ID NO: 176)
52	AAAAKADAKADAKAD (SEQ ID NO: 177)
53	AAAAEAHAHAHAHAH (SEQ ID NO: 178)
54	AAAAEAHAHAHAHAH (SEQ ID NO: 179)
55	AAAAARARARARARAR (SEQ ID NO: 180)
56	AAAAARARARARADAD (SEQ ID NO: 181)
57	AAAAARARARADADAD (SEQ ID NO: 182)
58	AAAAAHADAHADAHAD (SEQ ID NO: 183)
59	AAAAHAHAHAHAHAH (SEQ ID NO: 184)
60	AAAAHADADAHADAD (SEQ ID NO: 185)
61	AAAAHAHAHAHAHAH (SEQ ID NO: 186)
62	GGGGGRGDGRGDGRGD (SEQ ID NO: 187)
63	GGGGGRGRGDGDGRGR (SEQ ID NO: 188)
64	GGGGGEGKGEKGEKGEK (SEQ ID NO: 189)
65	GGGGGEGEGKGEKGEK (SEQ ID NO: 190)
66	GGGGGRGEGRGEGRGE (SEQ ID NO: 191)
67	GGGGGRGRGEGEGRGE (SEQ ID NO: 192)
68	GGGGKGDGKGDGKGD (SEQ ID NO: 193)
69	GGGGGEGHGEHGEHGEH (SEQ ID NO: 194)
70	GGGGGEGEGHGEHGEH (SEQ ID NO: 195)
71	GGGGGRGRGRGRGRGR (SEQ ID NO: 196)
72	GGGGGRGRGRGRGDGD (SEQ ID NO: 197)
73	GGGGGRGRGRGDGDGD (SEQ ID NO: 198)
74	GGGGHGDGHGDGHGD (SEQ ID NO: 199)
75	GGGGHGHGHGHGHGH (SEQ ID NO: 200)
76	GGGGHGDGDGHGDGD (SEQ ID NO: 201)
77	GGGGHGEGEHGEHGEH (SEQ ID NO: 202)
78	VVVVRVDVRVDVRVD (SEQ ID NO: 203)
79	VVVVRVDVDVRVR (SEQ ID NO: 204)
80	VVVVEVKVEVKVEVK (SEQ ID NO: 205)
81	VVVVEVKVKVEVE (SEQ ID NO: 206)
82	VVVVRVEVRVEVRVE (SEQ ID NO: 207)

ES 2 756 531 T3

(continuación)

N.º	Secuencia (N → C)
83	VVVVVRVVRVEVEVRVE (SEQ ID NO: 208)
84	VVVVVKVDVKVDVKVD (SEQ ID NO: 209)
85	VVVVEVHVHVEVHVH (SEQ ID NO: 210)
86	VVVVEVEVHVHVEVE (SEQ ID NO: 211)
87	VVVVVRVVRVVRVVRV (SEQ ID NO: 212)
88	VVVVVRVVRVVRVDVD (SEQ ID NO: 213)
89	VVVVVRVVRVVRVDVD (SEQ ID NO: 214)
90	VVVVHVVDVHVVDVHV (SEQ ID NO: 215)
91	VVVVHVHVHVHVHVHV (SEQ ID NO: 216)
92	VVVVHVVDVHVVDVD (SEQ ID NO: 217)
93	VVVVHVEVEVHVEVE (SEQ ID NO: 218)
94	LLLLRLDLRLDLRLD (SEQ ID NO: 219)
95	LLLLRLRLDLRLRLR (SEQ ID NO: 220)
96	LLLLLELKLKLELKLK (SEQ ID NO: 221)
97	LLLLLELELKLKLELE (SEQ ID NO: 222)
98	LLLLRLELRLELRLE (SEQ ID NO: 223)
99	LLLLRLRLELELRLE (SEQ ID NO: 224)
100	LLLLKLDLKLKLDKLD (SEQ ID NO: 225)
101	LLLLLELHLELHLELH (SEQ ID NO: 226)
102	LLLLLELELHLELELE (SEQ ID NO: 227)
103	LLLLRLRLRLRLRLR (SEQ ID NO: 228)
104	LLLLRLRLRLRLDL (SEQ ID NO: 229)
105	LLLLRLRLRLRLDL (SEQ ID NO: 230)
106	LLLLHLDLHLDLHLD (SEQ ID NO: 231)
107	LLLLHLHLHLHLHLH (SEQ ID NO: 232)
108	LLLLHLDLHLDLHLD (SEQ ID NO: 233)
109	LLLLHLELELHLELE (SEQ ID NO: 234)
110	IIIIRIDIRIDIRID (SEQ ID NO: 235)
111	IIIIIRIDIRIDIRIR (SEQ ID NO: 236)
112	IIIIIEIKIEIKIEIK (SEQ ID NO: 237)
113	IIIIIEIEIKIEIEIE (SEQ ID NO: 238)
114	IIIIIRIEIRIEIRIE (SEQ ID NO: 239)
115	IIIIIRIRIEIRIEIRIE (SEQ ID NO: 240)
116	IIIIKIDIKIDIKID (SEQ ID NO: 241)
117	IIIIIEIHIEIHIEIH (SEQ ID NO: 242)
118	IIIIIEIEIHIEIEIE (SEQ ID NO: 243)
119	IIIIIRIRIRIRIRIR (SEQ ID NO: 244)
120	IIIIIRIRIRIRIDID (SEQ ID NO: 245)
121	IIIIIRIRIRIDIDID (SEQ ID NO: 246)
122	IIIIHIDIHIDIHID (SEQ ID NO: 247)
123	IIIIHIIHIIHIIHIIH (SEQ ID NO: 248)
124	IIIIHIDIDIHIDID (SEQ ID NO: 249)
125	IIIIHIEIEIHIEIE (SEQ ID NO: 250)
126	MMMMMRMDMRMDMRMD (SEQ ID NO: 251)
127	MMMMMRMRMDMDMRMR (SEQ ID NO: 252)
128	MMMMMEMKMEMKMEMK (SEQ ID NO: 253)
129	MMMMMEMEMKMEMEME (SEQ ID NO: 254)
130	MMMMMRMEMRMEMRME (SEQ ID NO: 255)
131	MMMMMRMRMEMEMRME (SEQ ID NO: 256)
132	MMMMMKMDMKMDMKMD (SEQ ID NO: 257)
133	MMMMMEMHMEMHMEMH (SEQ ID NO: 258)
134	MMMMMEMEMHMHMEME (SEQ ID NO: 259)
135	MMMMMRMRMRMRMRMR (SEQ ID NO: 260)
136	MMMMMRMRMRMRMDMD (SEQ ID NO: 261)
137	MMMMMRMRMRMDMDMD (SEQ ID NO: 262)
138	MMMMMHMDMHMDMHMD (SEQ ID NO: 263)
139	MMMMMHMHMHMHMHMH (SEQ ID NO: 264)
140	MMMMMHMDMDMHMDMD (SEQ ID NO: 265)

ES 2 756 531 T3

(continuación)

N.º	Secuencia (N → C)
141	MMMMMHMEMEMHMEME (SEQ ID NO: 266)
142	FFFFFRFD FRFD FRFD (SEQ ID NO: 267)
143	FFFFFRFRFD FRFD FRFR (SEQ ID NO: 268)
144	FFFFFEFKFEFKFEFK (SEQ ID NO: 269)
145	FFFFFEFKFEFKFEFE (SEQ ID NO: 270)
146	FFFFRFEFRFEFRFE (SEQ ID NO: 271)
147	FFFFRFEFRFEFRFE (SEQ ID NO: 272)
148	FFFFKFDKFDKFDKFD (SEQ ID NO: 273)
149	FFFFEFHFHFHFHFH (SEQ ID NO: 274)
150	FFFFEFHFHFHFHFEFE (SEQ ID NO: 275)
151	FFFFRFRFRFRFRFRFR (SEQ ID NO: 276)
152	FFFFRFRFRFRFRDFD (SEQ ID NO: 277)
153	FFFFRFRFRFRDFDFD (SEQ ID NO: 278)
154	FFFFHFDFHFDFHFDFD (SEQ ID NO: 279)
155	FFFFHFDFHFDFHFDFH (SEQ ID NO: 280)
156	FFFFHFDFDFHFDFDFD (SEQ ID NO: 281)
157	FFFFHFDFDFHFDFDFE (SEQ ID NO: 282)
158	WWWWRWDWRWDWRWD (SEQ ID NO: 283)
159	WWWWRWRWDWDWRWR (SEQ ID NO: 284)
160	WWWWEWKWEWKWEWK (SEQ ID NO: 285)
161	WWWWEWKWKWEWE (SEQ ID NO: 286)
162	WWWWRWEWRWEWRWE (SEQ ID NO: 287)
163	WWWWRWRWEWRWE (SEQ ID NO: 288)
164	WWWWKWDWKWDWKWD (SEQ ID NO: 289)
165	WWWWEWHWEHWEWH (SEQ ID NO: 290)
166	WWWWEWHWEHWEWE (SEQ ID NO: 291)
167	WWWWRWRWRWRWRWR (SEQ ID NO: 292)
168	WWWWRWRWRWRWDWD (SEQ ID NO: 293)
169	WWWWRWRWRWDWDWD (SEQ ID NO: 294)
170	WWWWHWDWHWDWHWD (SEQ ID NO: 295)
171	WWWWHWHWHWHWHWH (SEQ ID NO: 296)
172	WWWWHWDWDWHWDWD (SEQ ID NO: 297)
173	WWWWHWEWEHWEWE (SEQ ID NO: 298)
174	PPPPRPDPRDPDPRPD (SEQ ID NO: 299)
175	PPPPRPDPRDPDPRPR (SEQ ID NO: 300)
176	PPPPPEPKPEPKPEPK (SEQ ID NO: 301)
177	PPPPPEPKPKPEPE (SEQ ID NO: 302)
178	PPPPRPEPRPEPRPE (SEQ ID NO: 303)
179	PPPPRPRPEPEPRPE (SEQ ID NO: 304)
180	PPPPKDPKDPKDPD (SEQ ID NO: 305)
181	PPPPPEPHPEPHPEPH (SEQ ID NO: 306)
182	PPPPPEPHPHPEPE (SEQ ID NO: 307)
183	PPPPRPRPRPRPRPR (SEQ ID NO: 308)
184	PPPPRPRPRPRDPD (SEQ ID NO: 309)
185	PPPPRPRPRDPDPD (SEQ ID NO: 310)
186	PPPPHPDPHPDPHPD (SEQ ID NO: 311)
187	PPPPHPHPHPHPHP (SEQ ID NO: 312)
188	PPPPHPDPDPHPDPD (SEQ ID NO: 313)
189	PPPPHPEPEPHPEPE (SEQ ID NO: 314)
190	SSSSRSRSRSRSRS (SEQ ID NO: 315)
191	SSSSRSRSRSRSRSR (SEQ ID NO: 316)
192	SSSSSESKSESKSESK (SEQ ID NO: 317)
193	SSSSSESESKSESE (SEQ ID NO: 318)
194	SSSSRSESRSESRSE (SEQ ID NO: 319)
195	SSSSRSRSESESRSE (SEQ ID NO: 320)
196	SSSSKSDSKSDSKSD (SEQ ID NO: 321)
197	SSSSSESHSESHSESH (SEQ ID NO: 322)
198	SSSSSESHSHSESE (SEQ ID NO: 323)

ES 2 756 531 T3

(continuación)

N.º	Secuencia (N → C)
199	SSSSSRSRSRSRSRSR (SEQ ID NO: 324)
200	SSSSSRSRSRSRSDSD (SEQ ID NO: 325)
201	SSSSSRSRSRSDSDSD (SEQ ID NO: 326)
202	SSSSSHSDSHSDSHSD (SEQ ID NO: 327)
203	SSSSSHSDSHSDSHSH (SEQ ID NO: 328)
204	SSSSSHSDSDSHSDSD (SEQ ID NO: 329)
205	SSSSSHSESESHSESE (SEQ ID NO: 330)
206	TTTTTRTDTRTDTRTD (SEQ ID NO: 331)
207	TTTTTRTDTRTDTRTR (SEQ ID NO: 332)
208	TTTTTETKTETKTETK (SEQ ID NO: 333)
209	TTTTTETETKTETETE (SEQ ID NO: 334)
210	TTTTTRTETRTETRTE (SEQ ID NO: 335)
211	TTTTTRTETETRTE (SEQ ID NO: 336)
212	TTTTTKDTKDTKD (SEQ ID NO: 337)
213	TTTTTETHTEHTETH (SEQ ID NO: 338)
214	TTTTTETHTEHTETE (SEQ ID NO: 339)
215	TTTTTRTRTRTRTRTR (SEQ ID NO: 340)
216	TTTTTRTRTRTRTDTD (SEQ ID NO: 341)
217	TTTTTRTRTRTDTD (SEQ ID NO: 342)
218	TTTTHTDHTDHTD (SEQ ID NO: 343)
219	TTTTHTDHTDHTH (SEQ ID NO: 344)
220	TTTTHTDHTDHTD (SEQ ID NO: 345)
221	TTTTHTETETHTE (SEQ ID NO: 346)
222	CCCCRCDCRCDCRCD (SEQ ID NO: 347)
223	CCCCRCRCDCDCRCR (SEQ ID NO: 348)
224	CCCCCECKCECKCECK (SEQ ID NO: 349)
225	CCCCCECECKCKCECE (SEQ ID NO: 350)
226	CCCCRCECRCECRCE (SEQ ID NO: 351)
227	CCCCRCRCECECRCE (SEQ ID NO: 352)
228	CCCCCKDCKCDCKCD (SEQ ID NO: 353)
229	CCCCCECHCECHCECH (SEQ ID NO: 354)
230	CCCCCECECHCHCECE (SEQ ID NO: 355)
231	CCCCRCRCRCRCRCR (SEQ ID NO: 356)
232	CCCCRCRCRCRCDCD (SEQ ID NO: 357)
233	CCCCRCRCRCDCDCD (SEQ ID NO: 358)
234	CCCCCHCDCHCDCHCD (SEQ ID NO: 359)
235	CCCCCHCHCHCHCHCH (SEQ ID NO: 360)
236	CCCCCHCDCHCDCHCD (SEQ ID NO: 361)
237	CCCCCHCECECHCECE (SEQ. NO. ID 362)
238	YYYYRYDYRYDYRYD (SEQ ID NO: 363)
239	YYYYRYRYDYDYRYR (SEQ ID NO: 364)
240	YYYYEYKYEYKYEYK (SEQ ID NO: 365)
241	YYYYEYKYEYKYEYE (SEQ ID NO: 366)
242	YYYYRYEYRYEYRYE (SEQ ID NO: 367)
243	YYYYRYRYEYRYE (SEQ ID NO: 368)
244	YYYYKYDYKYDYKYD (SEQ ID NO: 125)
245	YYYYEYHYEYHYEYH (SEQ ID NO: 369)
246	YYYYEYHYEYHYEYE (SEQ ID NO: 370)
247	YYYYRYRYRYRYRYR (SEQ ID NO: 371)
248	YYYYRYRYRYRYDYD (SEQ ID NO: 372)
249	YYYYRYRYRYDYDYD (SEQ. NO. ID 373)
250	YYYYHYDYHYDYHYD (SEQ ID NO: 374)
251	YYYYHYHYHYHYHYH (SEQ ID NO: 375)
252	YYYYHYDYDYHYDYD (SEQ ID NO: 376)
253	YYYYHYEYHYEYHYE (SEQ ID NO: 377)
254	NNNNNRNDNRNDNRND (SEQ ID NO: 378)
255	NNNNNRNDNDNRNR (SEQ ID NO: 378)
256	NNNNNENKNENKNENK (SEQ ID NO: 380)

(continuación)

N.º	Secuencia (N → C)
257	NNNNNENENKKNKNE (SEQ ID NO: 381)
258	NNNNNRNENRNENRNE (SEQ ID NO: 382)
259	NNNNNRNENENENRNE (SEQ ID NO: 383)
260	NNNNNKNDKNDKNDKND (SEQ ID NO: 384)
261	NNNNNENHNENHNENH (SEQ ID NO: 385)
262	NNNNNENENHNHNENE (SEQ ID NO: 386)
263	NNNNNRNRNRNRNRNR (SEQ ID NO: 387)
264	NNNNNRNRNRNRNDND (SEQ ID NO: 388)
265	NNNNNRNRNRNDNDND (SEQ ID NO: 389)
266	NNNNNHNDNHNDNHND (SEQ ID NO: 390)
267	NNNNNHNNHNHNHNH (SEQ ID NO: 391)
268	NNNNNHNDNDNHNDND (SEQ ID NO: 392)
269	NNNNNHENENHNENE (SEQ ID NO: 393)
270	QQQQRQDQRQDQRQD (SEQ ID NO: 394)
271	QQQQRQRQDQDQRQR (SEQ ID NO: 395)
272	QQQQEQKQEQKQEQK (SEQ ID NO: 396)
273	QQQQEQEQKQKQEQE (SEQ ID NO: 397)
274	QQQQRQEQRQEQRQE (SEQ ID NO: 398)
275	QQQQRQRQEQEQRQE (SEQ ID NO: 399)
276	QQQQKQDQKQDQKQD (SEQ ID NO: 400)
277	QQQQEQHQEQHQEQH (SEQ ID NO: 401)
278	QQQQEQEQHQHQEQE (SEQ ID NO: 402)
279	QQQQRQRQRQRQRQR (SEQ ID NO: 403)
280	QQQQRQRQRQRQDQD (SEQ ID NO: 404)
281	QQQQRQRQRQDQDQD (SEQ ID NO: 405)
282	QQQQHQDQHQDQHQD (SEQ ID NO: 406)
283	QQQQHQHQHQHQHQH (SEQ ID NO: 407)
284	QQQQHQDQDQHQDQD (SEQ ID NO: 408)
285	QQQQHQEQEQHQEQE (SEQ ID NO: 409)

D. Formación de materiales de autoensamblaje

Los péptidos usados para formar la malla pueden ensamblarse antes de la aplicación del parche o pueden ensamblarse en el momento de la aplicación ya sea poniendo en contacto la malla con una solución iónica o permitiendo que la malla entre en contacto con un fluido corporal.

- 5 El autoensamblaje puede iniciarse o mejorarse en cualquier momento posterior mediante la adición de un soluto o diluyente iónico a una solución del material o mediante un cambio en el pH. Por ejemplo, el NaCl a una concentración de entre aproximadamente 5 mM y 5 M puede inducir el ensamblaje de estructuras macroscópicas en un corto período de tiempo (por ejemplo, en unos pocos minutos). Las concentraciones más bajas de NaCl también pueden inducir el ensamblaje, pero a un ritmo más lento. Alternativamente, el autoensamblaje puede iniciarse o mejorarse mediante la introducción de los materiales (ya sea secos, en un gel semisólido o disueltos en una solución líquida que esté sustancialmente libre de iones) en un fluido (por ejemplo, un fluido fisiológico como sangre o gástrico jugo) o un área (por ejemplo, una cavidad corporal como la nariz o la boca o una cavidad expuesta por un procedimiento quirúrgico) que comprende tales iones. El gel no tiene que formarse previamente antes de la aplicación en el sitio deseado. Generalmente, se espera que el autoensamblaje ocurra al contactar los materiales con dicha solución de cualquier manera.

- 15 Puede usarse una amplia diversidad de iones, incluyendo aniones y cationes (ya sean divalentes, monovalentes o trivalentes). Por ejemplo, uno puede promover una transición de fase por exposición a cationes monovalentes tales como Li⁺, Na⁺, K⁺ y Cs⁺. La concentración de tales iones requerida para inducir o potenciar el autoensamblaje es típicamente de al menos 5 mM (por ejemplo, al menos 10, 20 o 50 mM). Las concentraciones más bajas también facilitan el montaje, aunque a una velocidad reducida. Cuando se desee, los materiales autoensamblables pueden administrarse con un material hidrófobo (por ejemplo, un aceite farmacéuticamente aceptable) en una concentración que permita el autoensamblaje, pero a una velocidad reducida. Cuando los materiales autoensamblables se mezclan con un agente hidrófobo, tales como un aceite o un lípido, el ensamblaje del material forma diferentes estructuras. Las estructuras aparecerán como hielo en una capa de aceite. En algunos casos cuando se añade otro material, el material se ensamblará en diversas estructuras tridimensionales distintas que pueden ser adecuadas para la carga de un agente terapéutico. La parte hidrófila de la molécula se ensamblará de tal manera que minimice la interacción hidrófoba-hidrófila, creando de esta manera una barrera entre los dos ambientes. Varios experimentos han demostrado que los materiales autoensamblables se alinearán en la superficie del aceite como el hielo en el agua con la parte hidrófoba de la molécula hacia la superficie y la porción hidrófila de la molécula que se aleja del aceite, o se formarán

estructuras de toroideo como con el material hidrófobo contenido en su interior. Este tipo de comportamiento permite la encapsulación de productos terapéuticos u otras moléculas de interés para la administración en el cuerpo.

5 En otra realización, la composición puede contener un eliminador de sal para conducir el ensamblaje a una configuración preferida. Por ejemplo, los experimentos de difracción circular ("CD") indican que la dinámica del ensamblaje puede controlarse utilizando eliminadores de sal o mejora de la sal para aumentar la formación de láminas β , α -hélices o más configuraciones aleatorias. Las composiciones pueden contener opcionalmente un indicador que muestra la configuración del conjunto (por ejemplo, hélice α , lámina β , red, etc.).

10 Alternativamente, algunos de los materiales descritos en el presente documento no requieren iones para autoensamblarse, pero pueden autoensamblarse debido a interacciones con disolvente, interacciones hidrófobas, interacciones de cadena lateral, enlaces de hidrógeno y similares.

15 Los materiales pueden formarse dentro de moldes de forma regular o irregular, que puede incluir una cavidad corporal o una parte del cuerpo (por ejemplo, el lumen de un vaso sanguíneo) o que puede ser un material inerte como plástico o vidrio. Las estructuras o andamios pueden realizarse para ajustarse a una forma predeterminada o para tener un volumen predeterminado. Para formar una estructura con una forma o volumen predeterminado (por ejemplo, una geometría o dimensión deseada, incluyendo láminas delgadas o películas), se coloca una solución acuosa del material en un molde de moldeo preformado, y se induce a los materiales a autoensamblarse mediante la adición de una pluralidad de iones. Como alternativa, los iones pueden añadirse a la solución poco antes de colocar la solución en el molde, siempre que se tenga cuidado de colocar la solución en el molde antes de que se produzca un ensamblaje sustancial. Cuando el molde es un tejido (por ejemplo, el lumen de un vaso sanguíneo u otro compartimento, sea *in situ* o no), la adición de una solución iónica puede no ser necesaria. Las características del material resultante, el tiempo requerido para el ensamblaje y las dimensiones de la estructura macroscópica que se forma se rigen por la concentración y la cantidad de solución que se aplica, la concentración de iones utilizados para inducir el ensamblaje de la estructura y las dimensiones del aparato de fundición. El andamio puede lograr una forma similar a un gel o sustancialmente sólida a temperatura ambiente y puede aplicarse calor para facilitar el moldeo (por ejemplo, puede calentarse una solución usada en el procedimiento de moldeo (por ejemplo, una solución que contiene precursores) a una temperatura que varía hasta aproximadamente la temperatura corporal (aproximadamente 37 °C)). Una vez que el andamio ha alcanzado el grado deseado de firmeza, puede retirarse del molde y usarse para un fin descrito en el presente documento. Alternativamente, los materiales descritos en el presente documento pueden usarse para anclar el tejido hospedador a una matriz o armazón de tejido. Por ejemplo, los materiales descritos en el presente documento pueden usarse como un "pegamento" para anclar el tejido hospedador que se regenerará en una matriz o andamio de tejido para asegurar que la matriz o andamio permanezca en su lugar en el entorno local en el que se inyecta o implanta. Las matrices de tejidos y los andamios son bien conocidos en la técnica y pueden prepararse a partir de materiales sintéticos, materiales semisintéticos y/o naturales.

35 Los materiales que se ensamblan y/o experimentan una transición de fase (por ejemplo, una transición de un estado líquido a uno semisólido, gel, etc.) cuando entran en contacto con el cuerpo o una solución iónica son útiles para prevenir el movimiento de sustancias corporales. El autoensamblaje o la transición de fase se desencadena por componentes que se encuentran en el cuerpo de un sujeto (por ejemplo, iones) o por el pH fisiológico y es asistido por temperaturas fisiológicas. El autoensamblaje o la transición de fase pueden comenzar cuando las composiciones se exponen o se ponen en contacto con el cuerpo de un sujeto y pueden facilitarse mediante la aplicación local de calor en el área en la que la composición se ha (o será) depositado. Según los estudios realizados hasta la fecha, el autoensamblaje se produce rápidamente al entrar en contacto con los tejidos corporales internos sin la aplicación de calor adicional. El tiempo requerido para el ensamblaje eficaz y/o la transición de fase puede producirse en 60 segundos o menos después del contacto con los tejidos internos de un sujeto o en condiciones similares a las que se encuentran dentro del cuerpo (por ejemplo, en 50, 40, 30, 20 o 10 segundos o menos). En algunas circunstancias, tales como cuando la concentración de agentes autoensamblables en la composición es baja o cuando el movimiento de la sustancia corporal es sustancial, el autoensamblaje o la transición de fase pueden tardar más en lograr el efecto deseado, por ejemplo, hasta un minuto, 5 minutos, 10 minutos, 30 minutos, una hora o más largo. Por ejemplo, una solución que contiene un péptido autoensamblable aplicado a sitios de transección de vasos sanguíneos en el cerebro, el hígado o el músculo proporcionaron una homeostasia completa en tiempos tan cortos como 10 segundos después de la aplicación. Pueden preferirse soluciones que contienen iones cuando las composiciones se usan para proteger a un sujeto de la contaminación, como las transiciones de fase no se producen, o no se producen fácilmente, cuando las soluciones no iónicas entran en contacto con la piel intacta.

55 Las composiciones pueden formar estructuras que son sustancialmente rígidas (por ejemplo, sólidas o casi sólidas) o que asumen una forma y un volumen definidos (por ejemplo, estructuras que se ajustan a la forma y el volumen de la ubicación en la que se administró una composición líquida, ya sea *in vivo* o *ex vivo*). El material solidificado puede ser algo deformable o compresible después del montaje o transición de fase, pero no fluirá sustancialmente de un área a otra, como pueden hacer las composiciones en un punto diferente a lo largo del continuo líquido a sólido, que puede deberse, al menos en parte, a su capacidad de experimentar transiciones de fase. Como resultado, las composiciones pueden usarse para evitar el movimiento de una sustancia corporal en un sujeto que lo necesite. El autoensamblaje puede lograrse *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo*, por exposición a condiciones dentro de un cierto intervalo de valores fisiológicos (por ejemplo, condiciones apropiadas para cultivo de células o tejidos), o por exposición a condiciones no fisiológicas. "Condiciones no fisiológicas" se refiere a condiciones dentro del cuerpo o en un sitio particular que se

desvía de las condiciones fisiológicas normales en ese sitio. Tales condiciones pueden resultar de un trauma, cirugía, lesión, infección o una enfermedad, trastorno o afección. Por ejemplo, una herida punzante en el estómago generalmente produce una disminución en el pH a medida que el ácido del estómago fluye hacia el sitio de la herida. Los materiales descritos en el presente documento deben autoensamblarse en tales condiciones. Si bien las formulaciones líquidas se dispensan fácilmente, las composiciones administradas también pueden estar en forma de gel que pueden volverse más rígidas al contacto con el cuerpo del sujeto.

Independientemente de la naturaleza precisa de los materiales autoensamblables, tras la exposición a condiciones como las descritas en el presente documento, los materiales pueden formar estructuras membranosas bidimensionales o tridimensionales incluyendo una matriz porosa macroscópica estable que tiene nanofibras entrelazadas ordenadas o no ordenadas (por ejemplo, fibras de aproximadamente 5-20 nm de diámetro, con un tamaño de poro de aproximadamente 50-100 nm en una dimensión lineal). Las matrices macroscópicas tridimensionales pueden tener dimensiones lo suficientemente grandes como para ser visibles con un bajo aumento (por ejemplo, aproximadamente 10 veces o menos), y las estructuras membranosas pueden ser visibles a simple vista, incluso si son transparentes. Aunque tridimensionales, las estructuras pueden ser extremadamente delgadas, incluyendo un número limitado de capas de moléculas (por ejemplo, 2, 3 o más capas de moléculas). Típicamente, cada dimensión de una estructura dada tendrá al menos 10 μm de tamaño (por ejemplo, dos dimensiones de al menos 100-1000 μm de tamaño (por ejemplo, 1-10 mm, 10-100 mm o más)). Las dimensiones relevantes pueden expresarse como longitud, ancho, profundidad, amplitud, altura, radio, diámetro o circunferencia en el caso de estructuras que tienen una forma sustancialmente regular (por ejemplo, cuando la estructura es una esfera, cilindro, cubo o similares) o una aproximación de cualquiera de los anteriores en las que las estructuras no tienen una forma regular.

Los materiales autoensamblables pueden formar un material hidratado cuando se ponen en contacto con agua en condiciones tales como aquellas descritas en el presente documento (por ejemplo, en presencia de una concentración suficiente (por ejemplo, concentraciones fisiológicas) de iones (por ejemplo, cationes monovalentes)). Los materiales pueden tener un alto contenido de agua (por ejemplo, aproximadamente un 95 % o más (por ejemplo, aproximadamente un 97 %, un 98 %, un 99 % o más)) y las composiciones pueden hidratarse pero no sustancialmente autoensamblarse. Un valor dado puede ser "aproximado" en reconocimiento del hecho de que las mediciones pueden variar dependiendo, por ejemplo, de las circunstancias bajo las cuales se realizan y la habilidad de la persona que toma la medida. Generalmente, un primer valor es aproximadamente igual a un segundo cuando el primero cae dentro del 10 % del segundo (ya sea mayor o menor que) a menos que el contexto indique claramente que un valor no es aproximado o en el que, por ejemplo, dicho valor excedería el 100 % de un valor posible.

Las propiedades y la resistencia mecánica de las estructuras o andamios pueden controlarse según se requiera mediante la manipulación de los componentes en las mismas. Por ejemplo, la rigidez de un gel ensamblado puede aumentarse aumentando la concentración de materiales autoensamblables en el mismo. Alternativamente, puede ser deseable que diferentes partes del material tengan diferentes propiedades mecánicas. Por ejemplo, puede ser ventajoso disminuir la estabilidad de todo o parte del material manipulando la secuencia de aminoácidos. Esto puede ser deseable cuando los materiales se usan para llenar un vacío, de modo que los bordes del material se autoensamblen para unirse al sitio del tejido mientras el resto del material fluye hacia el vacío. Las secuencias, características y propiedades de los materiales y las estructuras formadas por ellos en el autoensamblaje se analizan adicionalmente más adelante.

E. Agentes terapéuticos, profilácticos y diagnósticos

Las composiciones que comprenden las mallas también pueden incluir otros agentes terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico. En una realización preferida, estos pueden ser agentes antiinflamatorios, agentes vasoactivos, agentes antiinfecciosos, anestésicos, factores de crecimiento, vitaminas, nutrientes y/o células.

Estos pueden ser péptidos o proteínas, polisacáridos o sacáridos, ácidos nucleicos, nucleótidos, proteoglicano, lípido, carbohidrato, o una molécula pequeña, típicamente un compuesto orgánico, que tiene múltiples enlaces carbono-carbono que pueden aislarse de la naturaleza o prepararse mediante síntesis química. Las moléculas pequeñas tienen pesos moleculares relativamente bajos (por ejemplo, menos de aproximadamente 1500 g/mol) y no son péptidos ni ácidos nucleicos. La sustancia también puede ser una biomolécula, que es una molécula tales como un péptido, proteoglicano, lípido, carbohidrato o ácido nucleico que tiene características típicas de las moléculas que se encuentran en los organismos vivos. Como pequeñas moléculas, las biomoléculas pueden ser naturales o artificiales (es decir, pueden ser moléculas que no se han encontrado en la naturaleza). Por ejemplo, una proteína que tiene una secuencia que no se ha encontrado en la naturaleza (por ejemplo, una que no aparece en una base de datos de secuencias disponible públicamente) o que tiene una secuencia conocida modificada de forma poco natural por una mano humana (por ejemplo, una secuencia modificada alterando un proceso postraduccional tales como la glicosilación) es una biomolécula artificial. Las moléculas de ácido nucleico que codifican tales proteínas (por ejemplo, un oligonucleótido, opcionalmente contenido dentro de un vector de expresión) también son biomoléculas y pueden incorporarse a las composiciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, una composición puede incluir una pluralidad de materiales autoensamblables y células que expresan, o que están diseñadas para expresar, una biomolécula de proteína (en virtud de contener una secuencia de ácido nucleico que codifica la biomolécula de proteína).

Muchos agentes terapéuticos, profilácticos o diagnósticos diferentes pueden incorporarse en la formulación. Los vasoconstrictores representativos incluyen epinefrina y fenilefrina; los agentes colorantes representativos incluyen arsenazo III, clorofosfonazo III, antipirilazo 111, murexida, Eriocromo Negro T, Eriocromo Azul SE, oxiacetazo I, carboxiazol III, tropolona, azul de metiltimol y Negro Mordente 32; los agentes anestésicos representativos incluyen benzocaína, bupi-vacaína, picrato de butambeno, cloroprocaína, cocaína, curare, dibucaína, diclonina, etidocaína, lidocaína, mepivacaína, pramoxina, prilocaína, procaína, propoxicaína, ropivacaína, tetracaína o combinaciones de los mismos. La aplicación local del agente anestésico puede ser todo lo que se requiere en algunas situaciones, por ejemplo, para una quemadura u otra herida en la piel, incluyendo úlceras de decúbito; heridas, tales como llagas de cáncer; o para cirugías mínimamente invasivas. Combinar anestésicos locales con los materiales autoensamblables, ya sea combinado en virtud de estar presente en la misma composición o en virtud de la co-administración, puede ayudar a contener el anestésico dentro del cuerpo y reducir la cantidad que ingresa a la circulación.

Los vasoconstrictores como la fenilefrina pueden incluirse para prolongar el efecto de la anestesia local (por ejemplo, el 0,1-0,5 % de fenilefrina). Los agentes analgésicos distintos de un agente anestésico local, tales como los esteroides, los agentes antiinflamatorios no esteroideos como la indometacina, inhibidores del factor activador de plaquetas (PAF) como leixipafant, CV 3988 y/o inhibidores del receptor de PAF como SRI 63-441.

Un agente antiinfeccioso o antimicrobiano (por ejemplo, un antibiótico, antibacteriano, antivíricos o antifúngicos) puede incluirse para administración sistémica o local. Los ejemplos incluyen antibióticos β -lactámicos tales como penicilinas y cefalosporinas; otros inhibidores de la síntesis de la pared celular como la vancomicina; cloranfenicol; tetraciclinas; macrólidos; clindamicina; estreptograminas; aminoglucósidos; espectinomicina; sulfonamidas; trimetoprima; quinolonas; anfotericina B; flucitosina; azoles tales como cetoconazol, itraconazol, furconazol, clotrimazol y miconazol; griseofulvina; terbinafina; y nistatina. El antimicrobiano puede administrarse por vía tópica (por ejemplo, para tratar infecciones de la piel o quemaduras) o para ayudar a prevenir la infección en un sitio de inserción del catéter (por ejemplo, un catéter intravenoso). Los antimicrobianos tópicos adecuados incluyen kanamicina, neomicina, bacitracina, polimixina, sulfonamidas tópicas tales como acetato de mafenida o sulfadiazina de plata y sulfato de gentamicina. El antimicrobiano también puede ser un agente de amplio espectro. Por ejemplo, puede usarse una cefalosporina de segunda, tercera o cuarta generación. Estos agentes pueden ser activos contra un amplio intervalo de bacterias, incluyendo las especies grampositivas y gramnegativas. Dichos agentes antibacterianos pueden ser particularmente apropiados cuando los andamios presentes se usan para inhibir el movimiento del contenido intestinal, como durante la resección intestinal u otra cirugía que perturba intencionalmente o accidentalmente la integridad de la pared intestinal. Un experto habitual en la materia será capaz de seleccionar agentes antimicrobianos apropiados considerando factores tales como el historial del paciente (por ejemplo, cualquier historial de una reacción alérgica a dichos agentes), la ubicación en la que se aplicarán los péptidos y el tipo de agente infeccioso que probablemente esté presente. Las composiciones que contienen agentes antimicrobianos pueden prevenir infecciones de diversas maneras, que incluyen: (1) matar el agente infeccioso debido a la actividad del agente antimicrobiano; (2) prevenir la infección mediante el ensamblaje del material para formar una barrera que bloquea la infiltración del agente infeccioso en el tejido al bloquear la secuencia específica del tejido en el agente infeccioso para que no interactúe con el tejido; (3) hacer que el agente infeccioso cambie su orientación con respecto al tejido debido a la carga del material autoensamblables y, por lo tanto, bloquee la infiltración del agente infeccioso en el tejido; (4) encapsular el agente infeccioso dentro del material autoensamblables para evitar la infiltración del agente infeccioso; y combinaciones de los mismos. Los materiales también pueden usarse para prevenir la contaminación o infección por otros productos biológicos y/o peligrosos.

Cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento puede incluir un agente colorante. Los agentes colorantes adecuados incluyen colorantes alimentarios disponibles comercialmente, colorantes naturales y sintéticos, y moléculas fluorescentes. Preferentemente, el agente colorante no es tóxico o está incluido en concentraciones tan bajas como para minimizar cualquier efecto tóxico. El uso de un agente colorante permite una visualización mejorada de un área cubierta por una estructura o andamio y puede facilitar la retirada, si se desea dicha retirada. El agente colorante puede ser uno que cambia de color cuando entra en contacto con un área contaminada (por ejemplo, la misma contaminación puede desencadenar un cambio de color (por ejemplo, la sangre o las bacterias presentes en el sitio de la herida)). Por ejemplo, un producto metabólico de una bacteria puede desencadenar un cambio de color. También pueden detectarse condiciones como el pH o el estado redox inducido por contaminantes. Los ejemplos de indicadores incluyen arsenazo III, clorofosfonazo III, antipirilazo III, murexida, Eriocromo Negro T y Eriocromo Azul SE para Mg^{2+} , oxiacetazo I, carboxiazol III, tropolona, azul de metiltimol y Negro Mordente 32. AlamarBlue, un indicador redox, y rojo fenol también son útiles en las composiciones y procedimientos. En otra realización, el agente colorante puede tener la forma de una nanopartícula que refleja una longitud de onda de luz y tras la agregación (es decir, el autoensamblaje del péptido) refleja una longitud de onda de luz diferente.

Pueden incluirse muchos otros principios activos en las composiciones. Por ejemplo, pueden incluirse varios factores de crecimiento para acelerar uno o más aspectos de la curación (por ejemplo, angiogénesis, migración celular, extensión del proceso y proliferación celular). Estos tipos de composiciones pueden "incluirse" como otros pueden, en virtud de la inclusión en las composiciones o en virtud de la coadministración en los presentes procedimientos. Los ejemplos incluyen el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un factor de crecimiento transformante (TGF) como el factor de crecimiento transformante p, un factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un factor de crecimiento epidérmico (EGF), un factor de crecimiento nervioso (NGF), un factor de crecimiento similar a la insulina (por ejemplo, factor de crecimiento similar a la insulina I), un factor de crecimiento glial (GGF), un factor de crecimiento

de fibroblastos (FGF), etc. Se apreciará que en muchos casos estos términos se refieren a una variedad de especies moleculares diferentes. Por ejemplo, Se conocen varias especies de factor de crecimiento transformante R en la técnica. Un experto en la materia será guiado en la selección de un factor de crecimiento apropiado considerando, por ejemplo, el sitio en el que se administrará la composición. Por ejemplo, puede incluirse un EGF en composiciones aplicadas a la piel; pueden incluirse un NGF y/o GGF en composiciones aplicadas a los nervios o al sistema nervioso; etcétera.

El factor de crecimiento u otro agente puede ser una sustancia quimiotáctica, que tiene la capacidad, *in vivo* o en cultivo celular, de reclutar células a un sitio en el que está presente la sustancia. Las células reclutadas pueden tener el potencial de contribuir a la formación de tejido nuevo o reparar el tejido dañado existente (por ejemplo, contribuyendo estructural y/o funcionalmente al tejido (por ejemplo, proporcionando factores de crecimiento o contribuyendo a una respuesta inmune deseable)). Ciertas sustancias quimiotácticas también pueden funcionar como agentes de proliferación (por ejemplo, factores neurotróficos como NGF o BDNF).

Las composiciones también pueden usarse en combinación con o en lugar de compuestos tales como cianoacrilatos, celulosa oxidada, selladores de fibrina, gel de colágeno, polvo de trombina, polvos de polisacárido microporoso, factores de coagulación (por ejemplo, Factor V, Factor VIII, fibrinógeno, o protrombina) y polvos de zeolita.

En una realización, pueden añadirse vitaminas al material, como la vitamina K después de una cirugía de hígado. Además, pueden añadirse otras vitaminas para facilitar la reconstrucción del tejido o la piel cuando se aplica tópicamente en combinación con el material. Esto podría ser después de una lesión o en el transcurso normal de la hidratación tópica.

El uno o más agentes terapéuticos, diagnósticos y/o profilácticos pueden administrarse simultáneamente con los materiales autoensamblables en la misma formulación, administrarse simultáneamente en formulaciones separadas, o secuencialmente. Alternativamente, los principios activos pueden acoplarse covalentemente al material autoensamblable.

Se entenderá que las moléculas terapéuticas se administran generalmente en una cantidad eficaz para lograr un resultado clínicamente significativo, y se conocen dosificaciones y concentraciones eficaces en la técnica. Estas dosis y concentraciones pueden guiar la selección de dosificaciones y concentraciones en el presente contexto. Las moléculas bioactivas pueden proporcionarse en una diversidad de concentraciones adecuadas y en cantidades adecuadas (por ejemplo, en el intervalo de microgramos o miligramos, o mayor). Para guía, pueden consultarse textos como *The Pharmacological Basis of Therapeutics* de Goodman y Gilman, 10ª Ed. y Katzung, *Basic and Clinical Pharmacology*.

Células

Cuando las células se administran a un paciente (por ejemplo, para promover la curación del tejido), pueden usarse células autólogas. En una realización, las células pueden ser células hematopoyéticas del paciente, dispersadas en el material e implantarse. En otra realización, las células pueden ser glóbulos rojos.

Las composiciones que comprenden las mallas pueden incluir una o más sustancias adicionales tales como moléculas o células bioactivas. En algunos casos, la célula puede secretar la molécula bioactiva de forma natural o siguiendo ingeniería genética (por ejemplo, para expresar y/o secretar una proteína recombinante). Las estructuras descritas en el presente documento pueden soportar la unión celular, viabilidad y crecimiento; estos se han observado cuando las células se cultivan en la superficie del material o cuando las células crecen dentro del material (por ejemplo, cuando se encapsulan). Además, las estructuras pueden servir como sustratos para el crecimiento de neuritas y la formación de sinapsis cuando las neuronas crecen en ellas o dentro de ellas. De esta manera, las moléculas y células bioactivas pueden encapsularse dentro de las estructuras peptídicas y mantener una función y viabilidad sustanciales cuando están así encapsuladas (véanse, por ejemplo, los documentos U.S.S.N. 09/778.200 y U.S.S.N. 10/196.942).

F. Otros constituyentes

Las composiciones desveladas pueden incluir materiales orgánicos y/o inorgánicos adicionales. En algunas realizaciones los materiales adicionales pueden proporcionar soporte estructural a la malla, tales como materiales que proporcionan un andamio. Los materiales de andamio pueden seleccionarse para proporcionar resistencia física, elasticidad, porosidad, solubilidad, volumen y voluminosidad, según lo requiera la aplicación. En determinadas realizaciones, el material del andamio tiene propiedades mecánicas y/o biológicas similares a la matriz extracelular (ECM).

Los materiales de andamio pueden incluir polímeros, incluyendo polímeros naturales tales como polipéptidos y proteínas. Los polímeros naturales crean un andamio sobre el cual los péptidos autoensamblables, agentes terapéuticos, las células u otros agentes están unidos o asociados. En algunas realizaciones, las mallas quirúrgicas desveladas incluyen proteínas, tales como las proteínas ECM. Los materiales de andamiaje naturales ejemplares para su uso en las mallas desveladas incluyen alginato; fibrinógeno; ácido hialurónico; almidón; quitosano; seda; gelatina; dextrano; elastina; colágeno; y combinaciones de los mismos.

5 En algunas realizaciones las composiciones incluyen materiales de armazón que son polímeros sintéticos. Los polímeros sintéticos ejemplares incluyen poli(ácido L-láctico co-ε-caprolactona) (PLCL); poli(ácido DL-láctico) (PDLA); poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA); poli(óxido de etileno) (PEO); poli(alcohol vinílico) (PVA); poli(metacrilato de metilo) (PMMA); poli(etileno-co-acetato de vinilo) (PEVA); poliestireno; poliuretano; poli(ácido L-láctico) (PLLA); ácido poliláctico (PLA) y mezclas de los mismos.

En realizaciones preferidas los materiales de armazón son biocompatibles. En realizaciones preferidas los materiales de armazón no inducen una respuesta inmune.

III. Procedimientos de fabricación de mallas

10 Solo las mallas que caen dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas son parte de la invención. Las mallas y la divulgación adicionales son solo de referencia. Las mallas descritas en el presente documento pueden prepararse usando cualquier técnica conocida en la técnica. Las mallas son típicamente materiales sueltos, por lo que puede usarse cualquier técnica en la técnica adecuada para preparar materiales tejidos. Las mallas también pueden ser no tejidas. Las mallas pueden construirse para tener una diversidad de formas y tamaños. Las mallas pueden tener desde varios micrómetros hasta varios centímetros de grosor, y pueden conformarse según el uso deseado.

15 Algunos ejemplos no limitantes de procedimientos para fabricar mallas y andamios tejidos y no tejidos que incluyen una diversidad de polímeros naturales y no naturales se describen en los documentos U.S.S.N. 8.568.637; U.S.S.N. 7.700.721; U.S.S.N. 8.039.258; U.S.S.N. 7.704.740; U.S.S.N. 5.762.846; U.S.S.N. 8.512.728; así como Dhan, y col., *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 8, pág. 1242-1262 (2012); Nguyen y Lee, *Sci. Technol. Adv. Mater.*, 13, 035002 (11pp) (2012); Ahmad y col., *Carbohydrate Polymers*, V89 (1), pág. 222-229 (2012); y Brun y col., *Acta Biomaterialia*, 7, pág. 2526-2532 (2011).

A. Formulaciones de péptidos autoensamblables

25 Los péptidos autoensamblables para su uso en la fabricación de las mallas desveladas pueden ser una formulación de polvo seco que contiene al menos el 75 % en peso/peso (p/p) de péptidos autoensamblables, al menos el 80 % p/p, al menos el 85 % p/p, al menos el 90 % p/p, al menos el 95 % p/p o más del 95 % p/p de péptidos autoensamblables.

30 En otras realizaciones, los péptidos autoensamblables para su uso en la fabricación de las mallas desveladas pueden formularse en una solución que contiene aproximadamente el 0,25 % peso/volumen (p/v), al menos el 7,5 % p/v de péptidos autoensamblables, preferentemente de aproximadamente el 1 % p/v, hasta aproximadamente el 3 % p/v de péptidos autoensamblables. En algunas realizaciones, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 95 % o más del 95 % de los péptidos autoensamblables tienen el mismo tamaño y secuencia.

Las propiedades físicas de los líquidos (por ejemplo, viscosidad, tensión superficial y conductividad eléctrica) pueden medirse usando cualquier técnica y equipo conocidos por aquellos expertos en la materia, (por ejemplo, viscosímetro; tensiómetro Kruss; medidor de conductividad, etc.).

35 En algunas realizaciones, las mallas se forman a partir de péptidos que tienen la misma secuencia y longitud. En otras realizaciones, Puede usarse una mezcla de péptidos autoensamblables que tienen diferentes tamaños y secuencias. En ciertas realizaciones, el tamaño y la secuencia de los péptidos incluidos dentro de las fibras de malla pueden dar lugar a mallas que tienen diferentes propiedades estructurales y funcionales. Por ejemplo, la resistencia y la elasticidad de las mallas pueden variar de acuerdo con la longitud de los péptidos usados para crear la malla. En ciertas realizaciones, las proporciones relativas de los péptidos autoensamblables pueden variarse según lo deseado por la aplicación.

45 En ciertas realizaciones, las mallas contienen péptidos que tienen diferentes números de las mismas unidades autoensamblables (por ejemplo, RADA (SEQ ID NO: 57) y RADARADARADARADA (SEQ ID NO. 1)). En otras realizaciones las mallas contienen péptidos que tienen diferentes unidades autoensamblables y diferentes tamaños (por ejemplo, RADA (SEQ ID NO: 57) y EAKAE-AKAEAKAEAKA (SEQ ID NO. 410)).

En algunas realizaciones, puede usarse un compuesto de péptidos autoensamblables que tienen diferentes tamaños y diferentes secuencias de aminoácidos para proporcionar mallas que tienen propiedades estructurales y biológicas específicas. En realizaciones particulares, los péptidos autoensamblables incluyen dos o más unidades repetitivas de la secuencia RADA, dos o más unidades repetitivas de la secuencia EAKA o mezclas de las mismas.

50 Los péptidos autoensamblables que tienen secuencias específicas de tejido pueden incluirse dentro de mallas destinadas a su uso en el tipo de tejido correspondiente. Los péptidos que tienen la misma secuencia o una diferente pueden depositarse en la parte superior de la primera capa de malla, para formar una malla tridimensional que llene el espacio deseado, tales como el volumen de una herida o sitio quirúrgico. En algunas realizaciones las mallas pueden prepararse de acuerdo con las técnicas desveladas usando péptidos autoensamblables que tienen el mismo módulo que el tipo de tejido para el que se pretende aplicar o usar la malla.

55

Las mallas preparadas de acuerdo con los materiales y procedimientos desvelados pueden reticularse, secarse o congelarse antes de su uso. Las mallas secas pueden almacenarse durante largos períodos de tiempo.

B. Electrohilado

5 En una realización, las mallas se preparan por electrohilado. El electrohilado usa una carga eléctrica para extraer fibras muy finas (generalmente en la escala micro o nano) de un líquido.

Las mallas desveladas pueden producirse mediante electrohilado de soluciones madre que contienen uno o más materiales autoensamblables. Las soluciones madre pueden contener péptidos autoensamblables en una solución acuosa, una solución no acuosa o como polvo seco. Los péptidos autoensamblables pueden estar presentes en la solución madre a cualquier concentración que sea lo suficientemente alta como para evitar la vaporización.

10 Se desvelan formulaciones de péptidos autoensamblables para electrohilado en mallas fibrosas. Las formulaciones pueden usarse como soluciones madre. Las soluciones madre de péptidos autoensamblables para electrohilado pueden ser polvos secos o soluciones, tales como soluciones acuosas o no acuosas. Las soluciones madre pueden contener péptidos que tienen una única secuencia, o una o más secuencias diferentes. En algunas realizaciones, dos o más soluciones madre diferentes pueden electrohilarse sobre un soporte al mismo tiempo usando múltiples boquillas, o posteriormente desde la misma o diferente boquilla.

15 Las soluciones madre de electrohilado pueden contener opcionalmente una mezcla de materiales para el electrohilado en la malla. En algunas realizaciones, los péptidos autoensamblables se mezclan con una solución de uno o más materiales antes del electrohilado. Por ejemplo, las soluciones madre pueden contener uno o más péptidos autoensamblables y uno o más materiales de andamio, reactivos terapéuticos o de diagnóstico, o combinaciones de los mismos. Cuando se usan soluciones madre que contienen más de un material, la proporción de péptidos autoensamblables con respecto a los otros materiales puede variar según las necesidades de la aplicación. Por ejemplo, el péptido autoensamblable puede estar presente en solución en cualquier relación con los otros materiales.

20 En otras realizaciones las mallas se producen mediante electrohilado de soluciones madre que contienen uno o más materiales de andamio, que después se cubren o recubren con péptidos autoensamblables. En ciertas realizaciones, el péptido autoensamblable se reviste sobre la superficie de un material de andamio electrohilado. En algunas realizaciones, el péptido autoensamblable se aplica al andamio como un polvo seco.

25 En algunas realizaciones las células se depositan sobre las fibras conforme se electrohilan. Las células pueden depositarse desde una boquilla separada, para que las células se depositen sobre las fibras antes de que se forme la malla. En otras realizaciones las células se depositan sobre la malla después de que se haya formado.

30 *Hilado electrostático*

El hilado electrostático (electrohilado) comparte características tanto de la pulverización electrostática como de la hilatura en seco de fibras en solución convencional. El procedimiento no requiere el uso de química de coagulación o altas temperaturas para producir hilos sólidos a partir de la solución. Esto hace que el procedimiento sea particularmente adecuado para la producción de fibras usando moléculas grandes y complejas, tales como péptidos autoensamblables. También puede realizarse electrohilado a partir de precursores fundidos. Este procedimiento asegura que no se pueda trasladar disolvente al producto final.

35 Cuando se aplica un voltaje suficientemente alto a una gota de líquido, el cuerpo del líquido se carga y la repulsión electrostática contrarresta la tensión superficial y la gota se estira; en un punto crítico, una corriente de líquido brota de la superficie. Este punto de erupción se conoce como el cono de Taylor. Si la cohesión molecular del líquido es suficientemente alta, no se produce la ruptura de la corriente (si lo hace, las gotas se pulverizan electrolíticamente) y se forma un chorro de líquido cargado.

40 Mientras el chorro se seca en vuelo, el modo de flujo de corriente cambia de óhmico a convectivo a medida que la carga migra a la superficie de la fibra. El chorro se alarga mediante un procedimiento de batido causado por la repulsión electrostática iniciada en pequeñas curvas en la fibra, hasta que finalmente se deposita en el colector conectado a tierra. El alargamiento y adelgazamiento de la fibra resultante de esta inestabilidad de flexión da lugar a la formación de fibras uniformes con diámetros a escala nanométrica.

45 La modificación de la hilera y/o el tipo de solución puede permitir la creación de fibras con estructuras y propiedades únicas. Las fibras electrohiladas pueden adoptar una morfología porosa o de núcleo-carcasa dependiendo del tipo de materiales que se hilan, así como las tasas de evaporación y miscibilidad para los solventes implicados. Para técnicas que implican múltiples fluidos giratorios, el criterio general para la creación de fibras depende de la capacidad de hilatura de la solución externa. Esto abre la posibilidad de crear fibras compuestas que pueden funcionar como sistemas de administración de fármacos o poseen la capacidad de autocuración en caso de fallo.

50 En algunas realizaciones el colector se mueve con respecto a la hilera durante la hilatura. El movimiento del colector puede controlarse para permitir la formación de las estructuras deseadas del procedimiento de hilatura. En algunas realizaciones, la malla es una malla flojamente tejida o no tejida.

55

5 El tamaño de una fibra electrohilada de péptidos autoensamblables puede estar a nanoescala y las fibras pueden tener una textura superficial a nanoescala, que da lugar a diferentes modos de interacción con otros materiales en comparación con los materiales a macroescala. Además de esto, las fibras ultrafinas de péptidos autoensamblados producidos por electrohilado tienen una relación muy alta de superficie a volumen y una estructura relativamente libre de defectos a nivel molecular.

10 Una alta relación superficie/volumen hace que las mallas peptídicas autoensamblables electrohiladas sean adecuadas para actividades que requieren un alto grado de contacto físico, tales como proporcionar sitios para reacciones químicas, o la captura de material particulado de pequeño tamaño mediante enredo físico-filtración. La segunda propiedad debe permitir que las fibras electrohiladas se acerquen a la resistencia máxima orética del material hilado, abriendo la posibilidad de fabricar materiales compuestos de alto rendimiento mecánico.

Electrohilado coaxial

15 Una configuración coaxial usa un sistema de alimentación de múltiples soluciones que permite la inyección de una solución en otra en la punta de la hilera. Se cree que el fluido de la envoltura actúa como un vehículo que aspira el fluido interno en el Cono Taylor del chorro de electrohilado. Si las soluciones son inmiscibles, generalmente se observa una estructura de núcleo cubierta. Sin embargo, las soluciones miscibles pueden provocar porosidad o una fibra con fases distintas debido a la separación de fases durante la solidificación de la fibra.

Electrohilado de emulsión

20 Las emulsiones pueden usarse para crear fibras de núcleo cubierta o de composite sin modificación de la hilera. Sin embargo, estas fibras son generalmente más difíciles de producir en comparación con el hilado coaxial debido al mayor número de variables que deben tenerse en cuenta al crear la emulsión. Una fase acuosa y una fase disolvente inmisible se mezclan en presencia de un agente emulsionante para formar la emulsión. Puede usarse cualquier agente que establezca la interfaz entre las fases inmiscibles. Se han usado tensioactivos tales como el dodecil sulfato sódico, Tritón y nanopartículas con éxito. Durante el procedimiento de electrohilado, las gotas de emulsión dentro del fluido se estiran y se confinan gradualmente dando lugar a su coalescencia. Si la fracción de volumen del fluido interno es suficientemente alta, puede formarse un núcleo interno continuo.

25 El electrohilado de combinaciones es una variación de esta técnica que usa el hecho de que los polímeros son generalmente inmiscibles con cada uno y pueden segregarse en fases sin el uso de tensioactivos. Este procedimiento puede simplificarse aún más si se usa un disolvente que disuelve ambos polímeros

30 *Electrohilado en estado fundido*

El electrohilado de fundidos de polímero elimina la necesidad de disolventes volátiles en la solución de electrohilado. La configuración es muy similar a la empleada en el electrohilado convencional e incluye el uso de una jeringa o hilera, un suministro de alta tensión y el colector. La masa fundida de polímero generalmente se produce por calentamiento a partir de calentamiento por resistencia, fluidos circulantes, calefacción por aire o láser.

35 Debido a la alta viscosidad de los polímeros fundidos, los diámetros de las fibras suelen ser mucho más grandes que los obtenidos de la solución de electrohilado. La uniformidad de la fibra al lograr caudales estables y equilibrio térmico, tiende a ser muy buena. La inestabilidad de batido que es la etapa predominante en la que la fibra se estira para hilar desde las soluciones, está ausente del procedimiento de hilado por fusión debido a la baja conductividad de la fusión. A partir de las referencias bibliográficas, Los factores más importantes que afectan el tamaño de la fibra tienden a ser la velocidad de alimentación y el peso molecular del polímero. Los tamaños de fibra que van desde ~ 250 nm hasta varios cientos de micrómetros se han creado hasta ahora con los tamaños más bajos que se logran utilizando polímeros de bajo peso molecular.

Electrohilado de colocación directa

45 En algunas realizaciones el electrohilado de mallas puede producirse inmediatamente antes o en el momento de la aplicación *in vitro* o *in vivo*. En ciertas realizaciones las fibras electrohiladas se depositan en o sobre el cuerpo de un sujeto directamente desde la hilera dispensadora. En una realización particular la dispensación puede depositar una malla directamente dentro o sobre tejido enfermo o dañado, tales como heridas o sitios quirúrgicos.

50 En algunas realizaciones el aparato de electrohilado está adaptado para facilitar la colocación directa de las fibras electrohiladas. En ciertas realizaciones el aparato de electrohilado es un aparato portátil o de mano. El uso de un aparato portátil o de mano puede ayudar en la colocación directa de las fibras en las ubicaciones deseadas *in vivo* e *in vitro*.

55 En realizaciones adicionales, la modificación de la hilera y/o el tipo de solución puede permitir la colocación directa de fibras autoensamblables entre sí. Los parámetros que controlan la colocación directa pueden incluir carga, hidrofobicidad y pH. La colocación directa de péptidos autoensamblables puede permitir la formación de mallas con las características estructurales y funcionales deseadas, tales como diferentes resistencias y módulos en distintas regiones de la malla.

La colocación directa de fibras electrohiladas puede permitir la deposición específica de ciertas fibras en ciertos tipos de tejidos y/o ciertas ubicaciones dentro de un tejido. En una realización se produce una estructura multicapa mediante la deposición secuencial de diferentes tipos de fibra sobre o dentro de la ubicación diana. En algunas realizaciones las fibras dentro de diferentes capas incluyen péptidos autoensamblables que tienen secuencias, tamaños y estructuras distintas.

C. Otros procedimientos para fabricar mallas

Pueden producirse mallas de péptidos autoensamblables usando una o más técnicas conocidas por los expertos en la materia, incluyendo pero no limitado a las técnicas de manipulación de microfluidos; técnicas de hilatura que incluyen hilatura por dispersión, hilatura en húmedo, hilatura bordada, hilatura de fuerza usando fuerza centrífuga e hilatura de gel; usar plantilla en una superficie; moldeo por inyección de una formulación de péptidos autoensamblables; estampado de una formulación en polvo seco o una formulación congelada de péptidos autoensamblables; aplicación directa de una formulación de suspensión que contiene péptidos autoensamblables sobre una plantilla o superficie estampada, tales como un vendaje o vendaje adhesivo; o ensamblaje de una estructura compuesta formada por una combinación de estos procedimientos.

En algunas realizaciones, una malla de polímero preformada se sumerge en una solución de polipéptidos autoensamblables y después se seca por congelación para revestir el polímero con el polipéptido.

En algunas realizaciones los péptidos para su uso en los procedimientos descritos se ensamblan antes de la formación de la malla. En otras realizaciones el autoensamblaje se produce tras la formación o después de la formación de la malla. La variación de parámetros físicos, tales como la temperatura y la fuerza iónica del disolvente pueden aplicarse para inducir el ensamblaje de péptidos en los momentos deseados durante la formación de la estructura de malla.

D. Materiales de protección o de soporte

Las composiciones desveladas pueden incluir uno o más materiales biológicos o no biológicos que proporcionan soporte y/o protección a la estructura fibrosa. En algunas realizaciones la composición incluye una capa protectora o de soporte, tales como una tira adhesiva, una película, un sustrato o red microporosos, una esponja, etc. La capa protectora o de soporte puede tener la forma de una capa de soporte, tales como un vendaje adhesivo o una película metálica.

Los materiales protectores o de soporte ejemplares incluyen, pero no se limitan a, poliuretano, papel de estaño, poli(ácido L-láctico co-ε-caprolactona) (PLCL); poli(ácido DL-láctico) (PDLA); poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA); poli(óxido de etileno) (PEO); poli(alcohol vinílico) (PVA); poli(metacrilato de metilo) (PMMA); poli(etileno-co-acetato de vinilo) (PEVA); poliestireno de copolímero en bloque de PPO; poliuretano; poli(ácido L-láctico) (PLLA); ácido poliláctico (PLA) y mezclas de los mismos. El material de soporte puede ser total o parcialmente biodegradable, o no biodegradable.

En ciertas realizaciones la malla de péptidos autoensamblables se produce y se deposita directamente sobre la capa protectora o de soporte.

IV. Procedimientos de uso de mallas

Las mallas quirúrgicas desveladas pueden usarse como soporte permanente o temporal para órganos y otros tejidos durante la cirugía y/o para fortalecer el tejido. Las mallas están disponibles en materiales inorgánicos y biológicos y se usan en una diversidad de cirugías. Aunque la cirugía de reparación de hernia es la aplicación más común, también pueden usarse para trabajos reconstructivos; tales como en el prolapso del órgano pélvico (por ejemplo, vejiga, útero, intestino o recto) y reconstrucción de la pared torácica. Las mallas también pueden usarse para tratar heridas quirúrgicas o traumáticas. Las mallas permanentes permanecen en el cuerpo, mientras que las temporales se disuelven con el tiempo; como un ejemplo, algunas mallas combinan mallas permanentes y temporales tales como Vipro; una marca para un producto que combina el material reabsorbible viprilo, hecho de ácido poliglicólico y proleno, un polipropileno no reabsorbible. Antes de su uso, las mallas pueden ser una lámina fibrosa tejida o no tejida, con alta relación de superficie a volumen.

Las mallas descritas en el presente documento también pueden usarse para controlar el movimiento de fluidos corporales, *por ejemplo*, para evitar el movimiento de fluidos, tales como la sangre. En una realización, la malla es una malla hemostática. En determinadas realizaciones, la malla es biodegradable. Las mallas pueden biodegradarse en un momento posterior a la aplicación que sea consistente con el tiempo requerido para la curación y la regeneración de los tejidos. Las mallas pueden biodegradarse en un momento que es un día, una semana, un mes o más de un mes después de la aplicación. En algunas realizaciones las mallas desveladas se degradan durante un período de varias semanas, por ejemplo 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8 o más de 8 semanas después de la aplicación. Las mallas pueden degradarse por completo, o pueden ser parcialmente biodegradables o completamente no biodegradables.

Los péptidos pueden ensamblarse en cualquier momento antes de la aplicación de la malla o durante la aplicación de la malla. Por ejemplo, la malla puede fabricarse y la malla terminada se expone a una solución iónica para inducir la formación de gel. La malla gelificada puede almacenarse hasta su uso. La malla gelificada puede deshidratarse antes

del almacenamiento. La malla puede gelificarse en molde para formar una forma particular. En otras realizaciones, la malla se prepara y se almacena en forma desmontada. La malla puede secarse antes del almacenamiento. Inmediatamente antes de su uso, la malla se expone a una solución iónica para iniciar el ensamblaje. De nuevo, la malla puede gelificarse en un molde para formar una forma particular. En aún otras realizaciones, la malla se aplica o implanta de forma desmontada y los péptidos se ensamblan al contacto con un fluido corporal. Esto puede ser útil si uno quiere que la malla se gelifique en la forma del sitio de aplicación, tales como un hueco, vaso, lumen, etc.

Las composiciones que comprenden la malla pueden tener asociados a ellas uno o más agentes terapéuticos, profilácticos y/o diagnósticos, como se ha analizado anteriormente. El agente puede impregnarse en la malla y/o recubrirse en la malla. En otras realizaciones, el agente está acoplado covalentemente a uno o más de los materiales que componen la malla. En algunas realizaciones, la malla se ha asociado a uno o más agentes hemostáticos, factores de crecimiento, desecantes, vitaminas, agentes antimicrobianos, analgésicos, agentes antiinflamatorios, o combinaciones de los mismos.

En otras realizaciones, la malla contiene un agente de ajuste del pH que se libera en el sitio de administración para alterar el pH en el sitio de administración. Por ejemplo, las heridas en la piel generalmente sanan más eficazmente a un pH más bajo. Por lo tanto, uno o más agentes que reducen el pH en el sitio de aplicación pueden acortar los tiempos de curación y mejorar la efectividad de la malla. En contraste, las heridas (por ejemplo, quirúrgicas, un traumatismo o de otro tipo (úlceras)) en el tracto GI puede beneficiarse de un pH más alto en el sitio del tratamiento para compensar el ambiente más ácido del tracto GI. El pH en el sitio de aplicación puede aumentarse incorporando un agente básico en la malla.

Las composiciones que comprenden la malla pueden contener además una capa de soporte o soporte que proporciona soporte y/o protección a la malla. La capa de soporte puede ser biodegradable o no biodegradable. La capa de soporte puede estar compuesta por cualquier material que sea biocompatible para esas realizaciones, en la que la capa de soporte también se aplica/implanta. En otras realizaciones, la capa de soporte puede retirarse antes de la aplicación de la malla. La capa de soporte puede ser adhesiva o no adhesiva. Para aquellas realizaciones en las que se aplica/implanta la capa de soporte, la capa de soporte puede tener asociada uno o más agentes terapéuticos, profilácticos y/o diagnósticos como se discutió anteriormente.

Las mallas descritas en el presente documento pueden usarse para tratar una diversidad de trastornos como se discutió anteriormente. En algunas realizaciones, las mallas descritas en el presente documento se usan para tratar pacientes con trastornos primarios o secundarios o adquiridos de sangrado/coagulación/formación de coágulos de la sangre. Los trastornos ejemplares de la coagulación incluyen deficiencia de vitamina K; enfermedad de von Willebrand; hemofilia; afibrinogenemia congénita; trombostenia de Glanzmann; síndrome de Bernard-Soulier; y trombocitopenia. Los pacientes ejemplares que tienen coagulación reducida incluyen sujetos que tienen deficiencia en uno o más componentes del sistema de cascada de coagulación (Factor V; Factor X; Factor XII; etc.), así como pacientes que reciben terapia anticoagulante (por ejemplo, aspirina; ardeparina; uroquinasa; warfarina; heparina; inhibidores de la trombina; etc.) u otros fármacos que provoquen un aumento del sangrado o una disminución de la coagulación en comparación con un control normal.

Las mallas pueden empaquetarse con uno o más dispositivos para facilitar la aplicación de las mallas a lugares de difícil acceso (tracto GI, pulmón, corazón, etc.) o tienen formas/geometría complicadas (por ejemplo, nariz para epitaxis). Los dispositivos ejemplares incluyen conos y otros dispositivos que permiten implantar la malla en una ubicación de difícil acceso. Otros dispositivos incluyen laproscopios, endoscopios, etc.

Ejemplos

Ejemplo 1: Los péptidos autoensamblables dan lugar a la hemostasia

Materiales y procedimientos

Un péptido autoensamblable que tiene la secuencia RADARADARADA (RADA4; SEQ ID NO: 1) la sal de acetato se reconstituyó en agua estéril al 3 %. El material se almacenó a temperatura ambiente en un refrigerador con una compresa fría sobre él hasta que se llevó a las instalaciones del estudio. Se trituraron tortas Lyo de 3 viales usando una espátula y después se combinaron en 1 vial. El contenido combinado se reconstituyó con 1 ml de volumen de agua estéril para inyección. La formulación liofilizada se disolvió fácilmente en 1-2 minutos y se agitó en vórtex durante 30 segundos antes de su uso.

Cuatro ratas hembra Sprague Dawley, cada una con un peso de 300-320 g, se anestesiaron con una mezcla de xilaxina/ketamina. Cuando se alcanzó un plano de anestesia adecuado, se realizó una incisión ventral en la línea media en el abdomen que permite la visualización y manipulación del lóbulo derecho del hígado. Se realizó una manipulación adicional para exponer la vena porta para permitir la extracción de 1 ml de sangre para medir el tiempo de coagulación activado por sangre (TCA).

Después se colocó una espátula de madera detrás del lóbulo derecho del hígado y se usó un punzón de biopsia de 4 mm de diámetro para retirar una sección del hígado de 4 mm de diámetro de grosor completo que dio como resultado una lesión con sangrado rápido.

Inmediatamente, se aplicaron 0,5 ml de una solución acuosa al 3 % de péptido RADA4 preformulado reconstituido en agua estéril al sitio de la biopsia usando una aguja de calibre 22½.

Resultados

5 Se observó que el sangrado disminuía con la aplicación de la solución de péptido RADA4 y se detuvo completamente en 30 segundos. Las evaluaciones posteriores a los 10 minutos después de la aplicación de RADA4 mostraron que la hemostasia era estable sin sangrado adicional.

Ejemplo 2: Los péptidos autoensamblables dan lugar a la hemostasia en presencia de anticoagulantes

Materiales y procedimientos

10 Para determinar si la hemostasia puede lograrse en presencia de anticoagulante, se administró después heparina al animal a una dosis de 500 UI por kg de peso corporal inyectada directamente en la vena porta. Dos minutos después de la inyección de heparina, se realizó una segunda lesión de punción de biopsia de 4 mm de diámetro adyacente a la primera lesión en el lóbulo derecho del hígado y se añadieron de nuevo 0,5 ml de una solución de péptido RADA4 acuosa al 3 % a la lesión.

Resultados

15 Se observó que el sangrado disminuía y se detenía dentro de los 30 segundos posteriores a la adición del péptido y esto era estable a los 10 minutos, como antes. Las medidas de la línea base ACT en estos animales fueron de aproximadamente 110 segundos. Una medida de ACT adicional realizada 8 minutos después de la inyección de heparina (500 UI/kg) fue mayor de 1.300 segundos, lo que indica una anticoagulación inducida por heparina significativa en estos animales.

20 El uso del péptido RADA4 formulado como una solución acuosa de péptido RADA4 al 3 % fue exitoso en la producción de hemostasia en el modelo de punción de biopsia de hígado de rata tanto en ausencia como en presencia de anticoagulación clínicamente significativa.

25 A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el comprendido habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención desvelada.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Norchi, Terrence

<120> MALLAS IMPLANTABLES PARA CONTROLAR EL MOVIMIENTO DE FLUIDOS

<130> CNS 106

30 <150> 61/868.674

<151> 22/08/2013

<160> 410

<170> PatentIn versión 3.5

35 <210> 1

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido autocomplementario

40 <400> 1

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

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 756 531 T3

<223> Péptido autoensamblable

<400> 2

Ser Gly
1 5 10 15

<210> 3
5 <211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido autoensamblable

10 <400> 3

Ser Ala
1 5 10 15

<210> 4
15 <211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido autoensamblable

<400> 4

Ser Val
1 5 10 15

20 <210> 5
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
25 <223> Péptido autoensamblable

<400> 5

Ser Leu
1 5 10 15

<210> 6
30 <211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido autoensamblable

<400> 6

Ser Ile
1 5 10 15

35 <210> 7
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
40 <223> Péptido autoensamblable

<400> 7

ES 2 756 531 T3

Ser Met
 1 5 10 15
 <210> 8
 <211> 16
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido autoensamblable
 <400> 8
 Ser Phe
 1 5 10 15
 10 <210> 9
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Péptido autoensamblable
 <400> 9
 Ser Trp
 1 5 10 15
 <210> 10
 <211> 16
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido autoensamblable
 <400> 10
 Ser Pro
 1 5 10 15
 25 <210> 11
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido autoensamblable
 <400> 11
 Thr Gly
 1 5 10 15
 35 <210> 12
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido autoensamblable
 40 <400> 12
 Thr Ala
 1 5 10 15
 <210> 13
 <211> 16
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial

ES 2 756 531 T3

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 13
 Thr Val
 1 5 10 15

5 <210> 14
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 <400> 14
 Thr Leu
 1 5 10 15

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

 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 <400> 15
 Thr Ile
 1 5 10 15

20 <210> 16
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 <400> 16
 Thr Met
 1 5 10 15

30 <210> 17
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

35 <400> 17
 Thr Phe
 1 5 10 15

40 <210> 18
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 <400> 18

ES 2 756 531 T3

Thr Trp
 1 5 10 15

<210> 19
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 19

Thr Pro
 1 5 10 15

10

<210> 20
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 20

Cys Gly
 1 5 10 15

20

<210> 21
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 21

Cys Ala
 1 5 10 15

25

<210> 22
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 22

Cys Val
 1 5 10 15

35

<210> 23
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

40

<400> 23

ES 2 756 531 T3

Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 24
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 24
 Cys Ile
 1 5 10 15

10

<210> 25
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 25
 Cys Met
 1 5 10 15

20

<210> 26
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 26
 Cys Phe
 1 5 10 15

25

<210> 27
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 27
 Cys Trp
 1 5 10 15

35

<210> 28
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

40

<400> 28
 Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 29
 <211> 16
 <212> PRT

ES 2 756 531 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido autoensamblable

<400> 29

5 Tyr Gly
1 5 10 15

<210> 30

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Péptido autoensamblable

<400> 30

Tyr Ala
1 5 10 15

<210> 31

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Péptido autoensamblable

20 <400> 31

Tyr Val
1 5 10 15

<210> 32

<211> 16

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido autoensamblable

<400> 32

Tyr Leu
1 5 10 15

30 <210> 33

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Péptido autoensamblable

<400> 33

Tyr Ile
1 5 10 15

<210> 34

<211> 16

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 756 531 T3

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 34
 Tyr Met
 1 5 10 15

5 <210> 35
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 <400> 35
 Tyr Phe
 1 5 10 15

15 <210> 36
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 <400> 36
 Tyr Trp
 1 5 10 15

20 <210> 37
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 <400> 37
 Tyr Pro
 1 5 10 15

30 <210> 38
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

35 <400> 38
 Asn Gly
 1 5 10 15

40 <210> 39
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 <400> 39

ES 2 756 531 T3

Asn Ala Asn Ala
1 5 10 15

5 <210> 40
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 40
Asn Val Asn Val
1 5 10 15

10 <210> 41
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 41
Asn Leu Asn Leu
1 5 10 15

20 <210> 42
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 42
Asn Ile Asn Ile
1 5 10 15

25 <210> 43
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 43
Asn Met Asn Met
1 5 10 15

35 <210> 44
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

40 <400> 44
Asn Phe Asn Phe
1 5 10 15

45 <210> 45
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 756 531 T3

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 45
 Asn Trp
 1 5 10 15

5 <210> 46
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 46
 Asn Pro
 1 5 10 15

10 <210> 47
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 47
 Gln Gly
 1 5 10 15

15 <210> 48
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 48
 Gln Ala
 1 5 10 15

20 <210> 49
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 49
 Gln Val
 1 5 10 15

25 <210> 50
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 50

30 <210> 50
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 50

35 <210> 50
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 50

40 <210> 50
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 50

ES 2 756 531 T3

Gln Leu
 1 5 10 15

5 <210> 51
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 51

Gln Ile
 1 5 10 15

10 <210> 52
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 52

Gln Met
 1 5 10 15

20 <210> 53
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 53

25 Gln Phe
 1 5 10 15

<210> 54
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 54

Gln Trp
 1 5 10 15

35 <210> 55
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

40 <400> 55

Gln Pro
 1 5 10 15

<210> 56
 <211> 16

ES 2 756 531 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

5 <400> 56

Ala Glu Ala Lys Ala Glu Ala Lys Ala Glu Ala Lys Ala Glu Ala Lys
 1 5 10 15

<210> 57
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 57

Arg Ala Asp Ala
 1

15 <210> 58
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

20 <400> 58

Arg Ala Glu Ala Arg Ala Glu Ala Arg Ala Glu Ala Arg Ala Glu Ala
 1 5 10 15

<210> 59
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

<400> 59

Lys Ala Asp Ala Lys Ala Asp Ala Lys Ala Asp Ala Lys Ala Asp Ala
 1 5 10 15

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

35 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Metilación

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Modificado con fosfato de piridoxamina

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE

ES 2 756 531 T3

<222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ornitina

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (8)..(8)
 <223> Amidación

 <400> 60

 Tyr Ile Thr Asn Cys Pro Xaa Tyr
 1 5

 <210> 61
 10 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Modificación de 3-mercaptopropionilo

 <400> 61

 Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Arg
 20 1 5

 <210> 62
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 30 <223> Amidación

 <400> 62

 Cys Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Arg Gly
 1 5

 <210> 63
 35 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 <400> 63

 Cys Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Arg
 40 1 5

 <210> 64
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

ES 2 756 531 T3

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Amidación
 5 <400> 64

 Cys Tyr Ile Gln Asn Cys Pro Arg Gly
 1 5

 <210> 65
 <211> 7
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(5)
 15 <223> Modificación de aminosuccinilo

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 20 <223> Amidación

 <400> 65

 Tyr Phe Gln Asn Pro Arg Gly
 1 5

 <210> 66
 <211> 7
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(5)
 30 <223> Modificación de aminosuccinilo

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 35 <223> Amidación

 <400> 66

 Tyr Ile Gln Asn Pro Arg Gly
 1 5

 <210> 67
 <211> 7
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 45

ES 2 756 531 T3

<223> Modificación de 3-mercaptopropionil-D-Piridilana

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 5 <223> Amidación
 <400> 67

Phe Gln Asn Cys Pro Arg Gly
 1 5

<210> 68
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<220>
 15 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Modificación de desamino penicilamina

<220>
 20 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Amidación
 <400> 68

Tyr Phe Val Asn Cys Pro Asp Arg Gly
 1 5

<210> 69
 25 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<220>
 30 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Modificación de 3-mercaptopropionilo

<220>
 35 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Amidación
 <400> 69

Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Arg Gly
 1 5

<210> 70
 40 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 45 <223> Péptido autoensamblable

<220>
 <221> MISC_FEATURE

ES 2 756 531 T3

<222> (1)..(1)
 <223> Modificación de 3-mercaptopropionilo

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Amidación
 <400> 70

Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Asp Arg Gly
 1 5

<210> 71
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Modificación de 3-mercaptopropionilo
 <400> 71

Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Lys
 1 5

<210> 72
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Amidación
 <400> 72

Cys Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Lys Gly
 1 5

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

<220>
 <223> Péptido autoensamblable
 <400> 73

Cys Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Lys
 1 5

<210> 74
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Modificación de 3-mercaptopropionilo

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Amidación

 <400> 74

10

Tyr	Phe	Val	Asn	Cys	Pro	Asp	Arg	Gly
1				5				

<210> 75
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = ornitina

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Amidación

25

<400> 75

Cys	Phe	Ile	Gln	Asn	Cys	Pro	Xaa	Gly
1				5				

<210> 76
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

35

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> modificación de fosfato de piridoxamina

40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> modificación de etoxi

45

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = citrulina

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Amidación

 <400> 76

ES 2 756 531 T3

Asp Tyr Phe Val Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

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

<220>
<223> Péptido autoensamblable

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> modificación de fosfato de piridoxamina

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> modificación de etoxi

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Amidación

20 <400> 77

Tyr Phe Val Asn Cys Pro Arg Gly
1 5

25 <210> 78
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido autoensamblable

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> modificación de fosfato de piridoxamina

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Metilación

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Amidación

40 <400> 78

Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Arg Gly
1 5

45 <210> 79
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido autoensamblable

<220>

ES 2 756 531 T3

<221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> modificación de fosfato de piridoxamina

 <220>
 5 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Metilación

 <220>
 10 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ornitina

 <220>
 15 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Amidación

 <400> 79

Tyr Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
 1 5

 <210> 80
 <211> 7
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 <400> 80

Gly Asp Arg Gly Asp Ser Pro
 1 5

 25

 <210> 81
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 <400> 81

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

 35 <210> 82
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(2)
 <223> modificación de penicilamina

 <400> 82

Gly Gly Arg Gly Asp Ser Pro Cys Ala
 1 5

 45

 <210> 83

ES 2 756 531 T3

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

5 <220>
<223> Péptido autoensamblable
<400> 83

Gly Arg Ala Asp Ser Pro
1 5

10 <210> 84
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido autoensamblable
<400> 84

Gly Arg Gly Asp Asp Ser Pro
1 5

15 <210> 85
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Péptido autoensamblable
<400> 85

Gly Arg Gly Asp Asn Pro
1 5

25 <210> 86
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido autoensamblable

30 <400> 86

Gly Arg Gly Asp Ser
1 5

35 <210> 87
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido autoensamblable
<400> 87

Gly Arg Gly Asp Ser Pro
1 5

40 <210> 88

ES 2 756 531 T3

	<211> 7 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
5	<220> <223> Péptido autoensamblable <400> 88	Gly Arg Gly Asp Ser Pro Cys 1 5
10	<210> 89 <211> 7 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Péptido autoensamblable <400> 89	Gly Arg Gly Asp Ser Pro Lys 1 5
15	<210> 90 <211> 6 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Péptido autoensamblable <400> 90	Gly Arg Gly Asp Thr Pro 1 5
20	<210> 91 <211> 5 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Péptido autoensamblable <400> 91	Gly Arg Gly Glu Ser 1 5
25	<210> 92 <211> 6 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Péptido autoensamblable <400> 92	Gly Arg Gly Glu Ser Pro 1 5
30	<210> 93 <211> 6 <212> PRT <213> Secuencia artificial	

ES 2 756 531 T3

<220>
 <223> Péptido autoensamblable
 <400> 93
 Gly Arg Gly Glu Thr Pro
 1 5
 5 <210> 94
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido autoensamblable
 10 <400> 94
 Lys Gly Asp Ser
 1
 <210> 95
 <211> 6
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido autoensamblable
 <400> 95
 Gly Ala Val Ser Thr Ala
 1 5
 20 <210> 96
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido autoensamblable
 <400> 96
 Trp Thr Val Pro Thr Ala
 1 5
 <210> 97
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido autoensamblable
 35 <400> 97
 Thr Asp Val Asn Gly Asp Gly Arg His Asp Leu
 1 5 10
 <210> 98
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

ES 2 756 531 T3

<400> 98
Arg Glu Asp Val
1

5 <210> 99
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Péptido autoensamblable
<400> 99
Arg Gly Asp Cys
1

10 <210> 100
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Péptido autoensamblable
<400> 100
Arg Gly Asp Ser
1

15 <210> 101
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Péptido autoensamblable
<400> 101
Arg Gly Asp Ser Pro Ala Ser Ser Lys Pro
1 5 10

20 <210> 102
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Péptido autoensamblable
<400> 102
Arg Gly Asp Thr
1

25 <210> 103
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Péptido autoensamblable
<400> 103
Arg Gly Asp Val
1

30 <210> 103
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Péptido autoensamblable
<400> 103
Arg Gly Asp Val
1

35 <210> 103
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Péptido autoensamblable
<400> 103
Arg Gly Asp Val
1

40 <210> 103
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Péptido autoensamblable
<400> 103
Arg Gly Asp Val
1

ES 2 756 531 T3

<210> 104
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
5 <220>
<223> Péptido autoensamblable
<400> 104

Arg Gly Glu Ser
1

10 <210> 105
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Péptido autoensamblable
15 <400> 105

Ser Asp Gly Arg

1

20 <210> 106
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Péptido autoensamblable
<400> 106

Ser Asp Gly Arg Gly
1 5

25 <210> 107
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
30 <223> Péptido autoensamblable
<400> 107

Tyr Arg Gly Asp Ser
1 5

35 <210> 108
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Péptido autoensamblable
<400> 108

40 Glu Gly Val Asn Asp Asn Glu Glu Gly Phe Phe Ser Ala Arg
1 5 10

ES 2 756 531 T3

<210> 109
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Péptido autoensamblable
 <400> 109
 Tyr Ala Asp Ser Gly Glu Gly Asp Phe Leu Ala Glu Gly Gly Gly Val
 1 5 10 15
 Arg
 10 <210> 110
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido autoensamblable
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> modificación de Glp
 <400> 110
 20 **Gly Val Asn Asp Asn Glu Glu Gly Phe Phe Ser Ala Arg Tyr**
 1 5 10
 <210> 111
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido
 <400> 111
 Glu Ala Lys Ala
 1
 30 <210> 112
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 35 <400> 112
 Arg Ala Arg Ala Arg Ala Asp Ala Asp Ala Asp Ala
 1 5 10
 <210> 113
 <211> 16
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 113

ES 2 756 531 T3

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

5 <210> 114
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable
 <400> 114

Arg Arg Arg Arg Asp Asp Asp Asp
 1 5

10 <210> 115
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido autoensamblable
 <400> 115

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Ser
 1 5

20 <210> 116
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable
 <400> 116

Lys Lys Lys Lys
 1

<210> 117
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido autoensamblable
 <400> 117

Arg Arg Arg Arg
 1

35 <210> 118
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido autoensamblable

40 <400> 118

His His His His
 1

<210> 119
 <211> 4

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido autoensamblable
 5 <400> 119

Asp Asp Asp Asp
1

 <210> 120
 <211> 4
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 <400> 120

Glu Glu Glu Glu
1

 <210> 121
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Péptido autoensamblable

 <400> 121

Gly Gln Gly Gln
1

 <210> 122
 <211> 6
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 <400> 122

Gly Gly Gln Gln Gly Gly
 30 **1 5**

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

 <220>
 35 <223> Péptido autoensamblable

 <400> 123

Gly Gln Gln Gly Gln Gln Gly
1 5

 <210> 124
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido autoensamblable

 <400> 124
 45

ES 2 756 531 T3

Gly Gly Gln Gly Gly Gln Gly Gly
 1 5

5 <210> 125
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 125
 Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Tyr Lys Tyr Asp Tyr Lys Tyr Asp
 1 5 10 15

10 <210> 126
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido

<400> 126
 Gly Gly Gly Gly Gly Asp Gly Asp Gly Asp Gly Asp Gly Asp Gly Asp
 1 5 10 15

20 <210> 127
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 127
 Gly Gly Gly Gly Gly Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu
 1 5 10 15

25 <210> 128
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido

<400> 128
 Gly Gly Gly Gly Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys
 1 5 10 15

35 <210> 129
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

40 <400> 129
 Gly Gly Gly Gly Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg
 1 5 10 15

ES 2 756 531 T3

<210> 130
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Péptido
 <400> 130
 Gly Gly Gly Gly Gly His Gly His Gly His Gly His Gly His Gly His
 1 5 10 15
 10 <210> 131
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 15 <400> 131
 Ala Ala Ala Ala Ala Asp Ala Asp Ala Asp Ala Asp Ala Asp Ala Asp
 1 5 10 15
 20 <210> 132
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 132
 Ala Ala Ala Ala Ala Glu Ala Glu Ala Glu Ala Glu Ala Glu Ala Glu
 1 5 10 15
 25 <210> 133
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Péptido
 <400> 133
 Ala Ala Ala Ala Ala Lys Ala Lys Ala Lys Ala Lys Ala Lys Ala Lys
 1 5 10 15
 35 <210> 134
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 134
 Ala Ala Ala Ala Ala Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg
 1 5 10 15
 40 <210> 135

ES 2 756 531 T3

<211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Péptido
 <400> 135
 Ala Ala Ala Ala Ala His Ala His Ala His Ala His Ala His Ala His
 1 5 10 15
 <210> 136
 <211> 16
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 136
 Val Val Val Val Val Asp Val Asp Val Asp Val Asp Val Asp Val Asp
 1 5 10 15
 <210> 137
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido
 <400> 137
 Val Val Val Val Val Glu Val Glu Val Glu Val Glu Val Glu Val Glu
 1 5 10 15
 <210> 138
 <211> 16
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 30 <400> 138
 Val Val Val Val Val Lys Val Lys Val Lys Val Lys Val Lys Val Lys
 1 5 10 15
 <210> 139
 <211> 16
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 139
 Val Val Val Val Val Arg Val Arg Val Arg Val Arg Val Arg Val Arg
 1 5 10 15
 <210> 140
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 756 531 T3

<220>
 <223> Péptido

<400> 140

Val Val Val Val Val His Val His Val His Val His Val His Val His

1 5 10 15

5 <210> 141
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

10 <400> 141

Leu Leu Leu Leu Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Asp

1 5 10 15

15 <210> 142
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 142

Leu Leu Leu Leu Leu Glu Leu Glu Leu Glu Leu Glu Leu Glu Leu Glu

1 5 10 15

20 <210> 143
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido

<400> 143

Leu Leu Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Lys

1 5 10 15

30 <210> 144
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

35 <400> 144

Leu Leu Leu Leu Leu Arg Leu Arg Leu Arg Leu Arg Leu Arg Leu Arg

1 5 10 15

40 <210> 145
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 145

ES 2 756 531 T3

Leu Leu Leu Leu Leu His Leu His Leu His Leu His Leu His Leu His
 1 5 10 15

<210> 146
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Péptido

<400> 146

Ile Ile Ile Ile Ile Asp Ile Asp Ile Asp Ile Asp Ile Asp Ile Asp
 1 5 10 15

10

<210> 147
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Péptido

<400> 147

Ile Ile Ile Ile Ile Glu Ile Glu Ile Glu Ile Glu Ile Glu Ile Glu
 1 5 10 15

20

<210> 148
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 148

25

Ile Ile Ile Ile Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Lys
 1 5 10 15

<210> 149
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Péptido

<400> 149

Ile Ile Ile Ile Ile Arg Ile Arg Ile Arg Ile Arg Ile Arg Ile Arg
 1 5 10 15

35

<210> 150
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

40

<400> 150

Ile Ile Ile Ile Ile His Ile His Ile His Ile His Ile His Ile His
 1 5 10 15

ES 2 756 531 T3

<210> 151
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Péptido

<400> 151

Met	Met	Met	Met	Met	Asp										
1				5				10				15			

<210> 152
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Péptido

<400> 152

Met	Met	Met	Met	Met	Glu										
1				5				10				15			

<210> 153
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Péptido

<400> 153

Met	Met	Met	Met	Met	Lys										
1				5				10				15			

<210> 154
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Péptido

<400> 154

Met	Met	Met	Met	Met	Arg										
1				5				10				15			

<210> 155
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Péptido

<400> 155

Met	Met	Met	Met	Met	His										
1				5				10				15			

35

<210> 155
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Péptido

<400> 155

ES 2 756 531 T3

<210> 156
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Péptido
 <400> 156
 Phe Phe Phe Phe Phe Asp
 1 5 10 15

10 <210> 157
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 15 <400> 157
 Phe Phe Phe Phe Phe Glu
 1 5 10 15

20 <210> 158
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 158
 Phe Phe Phe Phe Phe Lys
 1 5 10 15

25 <210> 159
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Péptido
 <400> 159
 Phe Phe Phe Phe Phe Arg
 1 5 10 15

35 <210> 160
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 160
 Phe Phe Phe Phe Phe His
 1 5 10 15

40 <210> 161
 <211> 16
 <212> PRT

ES 2 756 531 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 161

5 Trp Trp Trp Trp Trp Asp Trp Asp Trp Asp Trp Asp Trp Asp Trp Asp
1 5 10 15

<210> 162

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Péptido

<400> 162

Trp Trp Trp Trp Trp Glu Trp Glu Trp Glu Trp Glu Trp Glu Trp Glu
1 5 10 15

<210> 163

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Péptido

<400> 163

Trp Trp Trp Trp Trp Lys Trp Lys Trp Lys Trp Lys Trp Lys Trp Lys
1 5 10 15

<210> 164

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Péptido

<400> 164

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

30 <210> 165

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Péptido

<400> 165

Trp Trp Trp Trp Trp His Trp His Trp His Trp His Trp His Trp His
1 5 10 15

<210> 166

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

ES 2 756 531 T3

<223> Péptido

<400> 166

Pro Pro Pro Pro Pro Asp Pro Asp Pro Asp Pro Asp Pro Asp Pro Asp
 1 5 10 15

5 <210> 167
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

10 <400> 167

Pro Pro Pro Pro Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu
 1 5 10 15

15 <210> 168
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 168

Pro Pro Pro Pro Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys
 1 5 10 15

20 <210> 169
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

25 <400> 169

Pro Pro Pro Pro Pro Arg Pro Arg Pro Arg Pro Arg Pro Arg Pro Arg
 1 5 10 15

30 <210> 170
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 170

Pro Pro Pro Pro Pro His Pro His Pro His Pro His Pro His Pro His
 1 5 10 15

35 <210> 171
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

40 <400> 171

ES 2 756 531 T3

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

5 <210> 172
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 172

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

10 <210> 173
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido

<400> 173

Ala Ala Ala Ala Ala Glu Ala Lys Ala Glu Ala Lys Ala Glu Ala Lys
 1 5 10 15

20 <210> 174
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 174

Ala Ala Ala Ala Ala Glu Ala Glu Ala Lys Ala Lys Ala Glu Ala Glu
 1 5 10 15

25 <210> 175
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido

<400> 175

Ala Ala Ala Ala Ala Arg Ala Glu Ala Arg Ala Glu Ala Arg Ala Glu
 1 5 10 15

35 <210> 176
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

40 <400> 176

ES 2 756 531 T3

Ala Ala Ala Ala Ala Arg Ala Arg Ala Glu Ala Glu Ala Arg Ala Glu
 1 5 10 15

5 <210> 177
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 177

Ala Ala Ala Ala Ala Lys Ala Asp Ala Lys Ala Asp Ala Lys Ala Asp
 1 5 10 15

10 <210> 178
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido

<400> 178

Ala Ala Ala Ala Ala Glu Ala His Ala Glu Ala His Ala Glu Ala His
 1 5 10 15

20 <210> 179
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 179

Ala Ala Ala Ala Ala Glu Ala Glu Ala His Ala His Ala Glu Ala Glu
 1 5 10 15

25 <210> 180
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido

<400> 180

Ala Ala Ala Ala Ala Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg
 1 5 10 15

35 <210> 181
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

40 <400> 181

ES 2 756 531 T3

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

<210> 182
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Péptido

<400> 182

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

10 <210> 183
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido

<400> 183

Ala Ala Ala Ala Ala His Ala Asp Ala His Ala Asp Ala His Ala Asp
 1 5 10 15

20 <210> 184
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 184

Ala Ala Ala Ala Ala His Ala His Ala His Ala His Ala His Ala His
 1 5 10 15

25 <210> 185
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido

<400> 185

Ala Ala Ala Ala Ala His Ala Asp Ala Asp Ala His Ala Asp Ala Asp
 1 5 10 15

35 <210> 186
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

40 <400> 186

Ala Ala Ala Ala Ala His Ala Glu Ala Glu Ala His Ala Glu Ala Glu
 1 5 10 15

ES 2 756 531 T3

<210> 187
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Péptido
 <400> 187
 Gly Gly Gly Gly Gly Arg Gly Asp Gly Arg Gly Asp Gly Arg Gly Asp
 1 5 10 15
 <210> 188
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 10 <400> 188
 Gly Gly Gly Gly Gly Arg Gly Arg Gly Asp Gly Asp Gly Arg Gly Arg
 1 5 10 15
 <210> 189
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 189
 Gly Gly Gly Gly Gly Glu Gly Lys Gly Glu Gly Lys Gly Glu Gly Lys
 1 5 10 15
 <210> 190
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 20 <400> 190
 Gly Gly Gly Gly Gly Glu Gly Glu Gly Lys Gly Lys Gly Glu Gly Glu
 1 5 10 15
 <210> 191
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 191
 Gly Gly Gly Gly Gly Arg Gly Glu Gly Arg Gly Glu Gly Arg Gly Glu
 1 5 10 15
 <210> 192
 <211> 16
 <212> PRT

ES 2 756 531 T3

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 192
 Gly Gly Gly Gly Gly Arg Gly Arg Gly Glu Gly Glu Gly Arg Gly Glu
 1 5 10 15
 5
 <210> 193
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 193
 Gly Gly Gly Gly Gly Lys Gly Asp Gly Lys Gly Asp Gly Lys Gly Asp
 1 5 10 15
 15
 <210> 194
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 20
 <400> 194
 Gly Gly Gly Gly Gly Glu Gly His Gly Glu Gly His Gly Glu Gly His
 1 5 10 15
 <210> 195
 <211> 16
 <212> PRT
 25
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 195
 Gly Gly Gly Gly Gly Glu Gly Glu Gly His Gly His Gly Glu Gly Glu
 1 5 10 15
 30
 <210> 196
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 35
 <223> Péptido
 <400> 196
 Gly Gly Gly Gly Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg
 1 5 10 15
 <210> 197
 <211> 16
 <212> PRT
 40
 <213> Secuencia artificial

ES 2 756 531 T3

<220>
 <223> Péptido

<400> 197

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

5 <210> 198
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

10 <400> 198

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

<210> 199
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido

<400> 199

Gly Gly Gly Gly Gly His Gly Asp Gly His Gly Asp Gly His Gly Asp
 1 5 10 15

20 <210> 200
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

25 <400> 200

Gly Gly Gly Gly Gly His Gly His Gly His Gly His Gly His Gly His
 1 5 10 15

<210> 201
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido

<400> 201

Gly Gly Gly Gly Gly His Gly Asp Gly Asp Gly His Gly Asp Gly Asp
 1 5 10 15

35 <210> 202
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Péptido

ES 2 756 531 T3

<400> 202
 Gly Gly Gly Gly Gly His Gly Glu Gly Glu Gly His Gly Glu Gly Glu
 1 5 10 15

5
 <210> 203
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 203
 Val Val Val Val Val Arg Val Asp Val Arg Val Asp Val Arg Val Asp
 1 5 10 15

10
 <210> 204
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15
 <220>
 <223> Péptido

<400> 204
 Val Val Val Val Val Arg Val Arg Val Asp Val Asp Val Arg Val Arg
 1 5 10 15

20
 <210> 205
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <223> Péptido

<400> 205
 Val Val Val Val Val Glu Val Lys Val Glu Val Lys Val Glu Val Lys
 1 5 10 15

30
 <210> 206
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35
 <220>
 <223> Péptido

<400> 206
 Val Val Val Val Val Glu Val Glu Val Lys Val Lys Val Glu Val Glu
 1 5 10 15

40
 <210> 207
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 207
 Val Val Val Val Val Arg Val Glu Val Arg Val Glu Val Arg Val Glu
 1 5 10 15

ES 2 756 531 T3

<210> 208
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Péptido

<400> 208
 Val Val Val Val Val Arg Val Arg Val Glu Val Glu Val Arg Val Glu
 1 5 10 15

10

<210> 209
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

15

<400> 209
 Val Val Val Val Val Lys Val Asp Val Lys Val Asp Val Lys Val Asp
 1 5 10 15

20

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

<220>
 <223> Péptido

<400> 210
 Val Val Val Val Val Glu Val His Val Glu Val His Val Glu Val His
 1 5 10 15

25

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

<220>
 <223> Péptido

30

<400> 211
 Val Val Val Val Val Glu Val Glu Val His Val His Val Glu Val Glu
 1 5 10 15

35

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

<220>
 <223> Péptido

<400> 212
 Val Val Val Val Val Arg Val Arg Val Arg Val Arg Val Arg Val Arg
 1 5 10 15

40

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

ES 2 756 531 T3

<220>
 <223> Péptido

<400> 213

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

5 <210> 214
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido

<400> 214

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

15 <210> 215
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 215

	Val	Val	Val	Val	Val	His	Val	Asp	Val	His	Val	Asp	Val	His	Val	Asp
	1				5					10					15	

20 <210> 216
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido

<400> 216

	Val	Val	Val	Val	Val	His										
	1				5					10					15	

30 <210> 217
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

35 <400> 217

	Val	Val	Val	Val	Val	His	Val	Asp	Val	Asp	Val	His	Val	Asp	Val	Asp
	1				5					10					15	

40 <210> 218
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

ES 2 756 531 T3

<400> 218

Val Val Val Val Val His Val Glu Val Glu Val His Val Glu Val Glu
 1 5 10 15

<210> 219

<211> 16

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 219

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

10

<210> 220

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Péptido

<400> 220

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

20

<210> 221

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

25

<400> 221

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

<210> 222

<211> 16

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 222

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

35

<210> 223

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Péptido

<400> 223

ES 2 756 531 T3

Leu Leu Leu Leu Leu Arg Leu Glu Leu Arg Leu Glu Leu Arg Leu Glu
 1 5 10 15

5 <210> 224
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 224

Leu Leu Leu Leu Leu Arg Leu Arg Leu Glu Leu Glu Leu Arg Leu Glu
 1 5 10 15

10 <210> 225
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Péptido
 <400> 225

Leu Leu Leu Leu Leu Lys Leu Asp Leu Lys Leu Asp Leu Lys Leu Asp
 1 5 10 15

20 <210> 226
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 226

Leu Leu Leu Leu Leu Glu Leu His Leu Glu Leu His Leu Glu Leu His
 1 5 10 15

25 <210> 227
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido
 <400> 227

Leu Leu Leu Leu Leu Glu Leu Glu Leu His Leu His Leu Glu Leu Glu
 1 5 10 15

35 <210> 228
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 40 <400> 228

ES 2 756 531 T3

Leu Leu Leu Leu Leu Arg
 1 5 10 15

<210> 229
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Péptido

<400> 229

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

10

<210> 230
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

15

<400> 230

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

20

<210> 231
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 231

Leu Leu Leu Leu Leu His Leu Asp Leu His Leu Asp Leu His Leu Asp
 1 5 10 15

25

<210> 232
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

30

<400> 232

Leu Leu Leu Leu Leu His Leu His Leu His Leu His Leu His Leu His
 1 5 10 15

35

<210> 233
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

40

<400> 233

Leu Leu Leu Leu Leu His Leu Asp Leu Asp Leu His Leu Asp Leu Asp
 1 5 10 15

<210> 234

ES 2 756 531 T3

<211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Péptido

 <400> 234

 Leu Leu Leu Leu Leu His Leu Glu Leu Glu Leu His Leu Glu Leu Glu
 1 5 10 15

 <210> 235
 <211> 16
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido

 <400> 235

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

 <210> 236
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Péptido

 <400> 236

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

 <210> 237
 <211> 16
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido

 30 <400> 237

 Ile Ile Ile Ile Ile Glu Ile Lys Ile Glu Ile Lys Ile Glu Ile Lys
 1 5 10 15

 <210> 238
 <211> 16
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido

 <400> 238

 Ile Ile Ile Ile Ile Glu Ile Glu Ile Lys Ile Lys Ile Glu Ile Glu
 1 5 10 15
 40

 <210> 239
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 756 531 T3

<220>
 <223> Péptido
 <400> 239
 Ile Ile Ile Ile Ile Arg Ile Glu Ile Arg Ile Glu Ile Arg Ile Glu
 1 5 10 15
 5 <210> 240
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Péptido
 <400> 240
 Ile Ile Ile Ile Ile Arg Ile Arg Ile Glu Ile Glu Ile Arg Ile Glu
 1 5 10 15
 15 <210> 241
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 241
 Ile Ile Ile Ile Ile Lys Ile Asp Ile Lys Ile Asp Ile Lys Ile Asp
 1 5 10 15
 20 <210> 242
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido
 <400> 242
 Ile Ile Ile Ile Ile Glu Ile His Ile Glu Ile His Ile Glu Ile His
 1 5 10 15
 30 <210> 243
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 35 <400> 243
 Ile Ile Ile Ile Ile Glu Ile Glu Ile His Ile His Ile Glu Ile Glu
 1 5 10 15
 40 <210> 244
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 244

ES 2 756 531 T3

Ile Ile Ile Ile Ile Arg
 1 5 10 15

5 <210> 245
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 245

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

10 <210> 246
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Péptido
 <400> 246

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

20 <210> 247
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 247

Ile Ile Ile Ile Ile His Ile Asp Ile His Ile Asp Ile His Ile Asp
 1 5 10 15

25 <210> 248
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Péptido
 <400> 248

Ile Ile Ile Ile Ile His Ile His Ile His Ile His Ile His Ile His
 1 5 10 15

35 <210> 249
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 40 <400> 249

Ile Ile Ile Ile Ile His Ile Asp Ile Asp Ile His Ile Asp Ile Asp
 1 5 10 15

ES 2 756 531 T3

<210> 250
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Péptido
 <400> 250
 Ile Ile Ile Ile Ile His Ile Glu Ile Glu Ile His Ile Glu Ile Glu
 1 5 10 15

 10 <210> 251
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 15 <400> 251
 Met Met Met Met Met Arg Met Asp Met Arg Met Asp Met Arg Met Asp
 1 5 10 15

 20 <210> 252
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 252
 Met Met Met Met Met Arg Met Arg Met Asp Met Asp Met Arg Met Arg
 1 5 10 15

 25 <210> 253
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Péptido
 <400> 253
 Met Met Met Met Met Glu Met Lys Met Glu Met Lys Met Glu Met Lys
 1 5 10 15

 35 <210> 254
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 254
 Met Met Met Met Met Glu Met Glu Met Lys Met Lys Met Glu Met Glu
 1 5 10 15

 40 <210> 255
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 756 531 T3

<220>

<223> Péptido

<400> 255

Met Met Met Met Met Arg Met Glu Met Arg Met Glu Met Arg Met Glu
1 5 10 15

5

<210> 256

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10

<223> Péptido

<400> 256

Met Met Met Met Met Arg Met Arg Met Glu Met Glu Met Arg Met Glu
1 5 10 15

15

<210> 257

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 257

20

Met Met Met Met Met Lys Met Asp Met Lys Met Asp Met Lys Met Asp
1 5 10 15

<210> 258

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Péptido

<400> 258

Met Met Met Met Met Glu Met His Met Glu Met His Met Glu Met His
1 5 10 15

30

<210> 259

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

35

<400> 259

Met Met Met Met Met Glu Met Glu Met His Met His Met Glu Met Glu
1 5 10 15

40

<210> 260

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 260

ES 2 756 531 T3

Met Met Met Met Met Arg Met Arg Met Arg Met Arg Met Arg Met Arg
 1 5 10 15

<210> 261
 <211> 16
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 261

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

10 <210> 262
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 15 <223> Péptido

<400> 262

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

20 <210> 263
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 263

Met Met Met Met Met His Met Asp Met His Met Asp Met His Met Asp
 1 5 10 15

25 <210> 264
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> Péptido

<400> 264

Met Met Met Met Met His Met His Met His Met His Met His Met His
 1 5 10 15

35 <210> 265
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 265

Met Met Met Met Met His Met Asp Met Asp Met His Met Asp Met Asp
 1 5 10 15

40 <210> 266

ES 2 756 531 T3

<211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Péptido

 <400> 266

 Met Met Met Met Met His Met Glu Met Glu Met His Met Glu Met Glu
 1 5 10 15

 <210> 267
 <211> 16
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido

 <400> 267

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

 <210> 268
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Péptido

 <400> 268

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

 <210> 269
 <211> 16
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido

 30 <400> 269

 Phe Phe Phe Phe Phe Glu Phe Lys Phe Glu Phe Lys Phe Glu Phe Lys
 1 5 10 15

 <210> 270
 <211> 16
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido

 <400> 270

 Phe Phe Phe Phe Phe Glu Phe Glu Phe Lys Phe Lys Phe Glu Phe Glu
 1 5 10 15

 <210> 271
 <211> 16
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

ES 2 756 531 T3

<220>
 <223> Péptido
 <400> 271
 Phe Phe Phe Phe Phe Arg Phe Glu Phe Arg Phe Glu Phe Arg Phe Glu
 1 5 10 15
 5 <210> 272
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Péptido
 <400> 272
 Phe Phe Phe Phe Phe Arg Phe Arg Phe Glu Phe Glu Phe Arg Phe Glu
 1 5 10 15
 15 <210> 273
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 273
 Phe Phe Phe Phe Phe Lys Phe Asp Phe Lys Phe Asp Phe Lys Phe Asp
 1 5 10 15
 20 <210> 274
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido
 <400> 274
 Phe Phe Phe Phe Phe Glu Phe His Phe Glu Phe His Phe Glu Phe His
 1 5 10 15
 30 <210> 275
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 35 <400> 275
 Phe Phe Phe Phe Phe Glu Phe Glu Phe His Phe His Phe Glu Phe Glu
 1 5 10 15
 40 <210> 276
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido

ES 2 756 531 T3

<400> 276

Phe Phe Phe Phe Phe Arg Phe Arg Phe Arg Phe Arg Phe Arg Phe Arg
 1 5 10 15

<210> 277

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 277

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

<210> 278

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 278

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

<210> 279

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 279

Phe Phe Phe Phe Phe His Phe Asp Phe His Phe Asp Phe His Phe Asp
 1 5 10 15

<210> 280

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 280

Phe Phe Phe Phe Phe His Phe His Phe His Phe His Phe His Phe His
 1 5 10 15

<210> 281

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 281

ES 2 756 531 T3

Phe Phe Phe Phe Phe His Phe Asp Phe Asp Phe His Phe Asp Phe Asp
 1 5 10 15

<210> 282
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Péptido

<400> 282

Phe Phe Phe Phe Phe His Phe Glu Phe Glu Phe His Phe Glu Phe Glu
 1 5 10 15

10

<210> 283
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Péptido

<400> 283

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

20

<210> 284
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 284

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

25

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

30

<220>
 <223> Péptido

<400> 285

Trp Trp Trp Trp Trp Glu Trp Lys Trp Glu Trp Lys Trp Glu Trp Lys
 1 5 10 15

35

<210> 286
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

40

<400> 286

Trp Trp Trp Trp Trp Glu Trp Glu Trp Lys Trp Lys Trp Glu Trp Glu
 1 5 10 15

ES 2 756 531 T3

<210> 287
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Péptido
 <400> 287
 Trp Trp Trp Trp Trp Arg Trp Glu Trp Arg Trp Glu Trp Arg Trp Glu
 1 5 10 15
 10 <210> 288
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 15 <400> 288
 Trp Trp Trp Trp Trp Arg Trp Arg Trp Glu Trp Glu Trp Arg Trp Glu
 1 5 10 15
 20 <210> 289
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 289
 Trp Trp Trp Trp Trp Lys Trp Asp Trp Lys Trp Asp Trp Lys Trp Asp
 1 5 10 15
 25 <210> 290
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Péptido
 <400> 290
 Trp Trp Trp Trp Trp Glu Trp His Trp Glu Trp His Trp Glu Trp His
 1 5 10 15
 35 <210> 291
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 291
 Trp Trp Trp Trp Trp Glu Trp Glu Trp His Trp His Trp Glu Trp Glu
 1 5 10 15
 40 <210> 292
 <211> 16
 <212> PRT

ES 2 756 531 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 292

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

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

10 <220>
<223> Péptido

<400> 293

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

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

<220>
<223> Péptido

20 <400> 294

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

<210> 295
<211> 16
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido

<400> 295

Trp Trp Trp Trp Trp His Trp Asp Trp His Trp Asp Trp His Trp Asp
1 5 10 15

30 <210> 296
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
35 <223> Péptido

<400> 296

Trp Trp Trp Trp Trp His Trp His Trp His Trp His Trp His Trp His
1 5 10 15

<210> 297
<211> 16
40 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 756 531 T3

<223> Péptido

<400> 297

Trp Trp Trp Trp Trp His Trp Asp Trp Asp Trp His Trp Asp Trp Asp
 1 5 10 15

<210> 298
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

10 <400> 298

Trp Trp Trp Trp Trp His Trp Glu Trp Glu Trp His Trp Glu Trp Glu
 1 5 10 15

<210> 299
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 299

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

20 <210> 300
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

25 <400> 300

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

<210> 301
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 301

Pro Pro Pro Pro Pro Glu Pro Lys Pro Glu Pro Lys Pro Glu Pro Lys
 1 5 10 15

35 <210> 302
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

40 <400> 302

ES 2 756 531 T3

Pro Pro Pro Pro Pro Glu Pro Glu Pro Lys Pro Lys Pro Glu Pro Glu
 1 5 10 15

5 <210> 303
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 303

Pro Pro Pro Pro Pro Arg Pro Glu Pro Arg Pro Glu Pro Arg Pro Glu
 1 5 10 15

10 <210> 304
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Péptido
 <400> 304

Pro Pro Pro Pro Pro Arg Pro Arg Pro Glu Pro Glu Pro Arg Pro Glu
 1 5 10 15

20 <210> 305
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 305

Pro Pro Pro Pro Pro Lys Pro Asp Pro Lys Pro Asp Pro Lys Pro Asp
 1 5 10 15

25 <210> 306
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Péptido
 <400> 306

Pro Pro Pro Pro Pro Glu Pro His Pro Glu Pro His Pro Glu Pro His
 1 5 10 15

35 <210> 307
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 40 <400> 307

ES 2 756 531 T3

Pro Pro Pro Pro Pro Glu Pro Glu Pro His Pro His Pro Glu Pro Glu
 1 5 10 15

5 <210> 308
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 308

Pro Pro Pro Pro Pro Arg Pro Arg Pro Arg Pro Arg Pro Arg Pro Arg
 1 5 10 15

10 <210> 309
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Péptido
 <400> 309

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

20 <210> 310
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 310

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

25 <210> 311
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido
 <400> 311

Pro Pro Pro Pro Pro His Pro Asp Pro His Pro Asp Pro His Pro Asp
 1 5 10 15

35 <210> 312
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 40 <400> 312

ES 2 756 531 T3

Pro Pro Pro Pro Pro His Pro His Pro His Pro His Pro His Pro His
 1 5 10 15

<210> 313
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Péptido

<400> 313

Pro Pro Pro Pro Pro His Pro Asp Pro Asp Pro His Pro Asp Pro Asp
 1 5 10 15

10

<210> 314
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

15

<400> 314

Pro Pro Pro Pro Pro His Pro Glu Pro Glu Pro His Pro Glu Pro Glu
 1 5 10 15

20

<210> 315
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 315

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

25

<210> 316
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

30

<400> 316

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

35

<210> 317
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

40

<400> 317

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

ES 2 756 531 T3

<210> 318
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Péptido

<400> 318
 Ser Ser Ser Ser Ser Glu Ser Glu Ser Lys Ser Lys Ser Glu Ser Glu
 1 5 10 15

10

<210> 319
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

15

<400> 319
 Ser Ser Ser Ser Ser Arg Ser Glu Ser Arg Ser Glu Ser Arg Ser Glu
 1 5 10 15

20

<210> 320
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 320
 Ser Ser Ser Ser Ser Arg Ser Arg Ser Glu Ser Glu Ser Arg Ser Glu
 1 5 10 15

25

<210> 321
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

30

<400> 321
 Ser Ser Ser Ser Ser Lys Ser Asp Ser Lys Ser Asp Ser Lys Ser Asp
 1 5 10 15

35

<210> 322
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 322
 Ser Ser Ser Ser Ser Glu Ser His Ser Glu Ser His Ser Glu Ser His
 1 5 10 15

40

<210> 323
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 756 531 T3

<220>
 <223> Péptido
 <400> 323
 Ser Ser Ser Ser Ser Glu Ser Glu Ser His Ser His Ser Glu Ser Glu
 1 5 10 15

5 <210> 324
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido
 <400> 324
 Ser Ser Ser Ser Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg
 1 5 10 15

15 <210> 325
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido
 <400> 325
 Ser Ser Ser Ser Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Asp Ser Asp
 1 5 10 15

20 <210> 326
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido
 <400> 326
 Ser Ser Ser Ser Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Asp Ser Asp Ser Asp
 1 5 10 15

30 <210> 327
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

35 <400> 327
 Ser Ser Ser Ser Ser His Ser Asp Ser His Ser Asp Ser His Ser Asp
 1 5 10 15

<210> 328
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>

ES 2 756 531 T3

<223> Péptido

<400> 328

Ser Ser Ser Ser Ser His Ser His Ser His Ser His Ser His Ser His
 1 5 10 15

5 <210> 329
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

10 <400> 329

Ser Ser Ser Ser Ser His Ser Asp Ser Asp Ser His Ser Asp Ser Asp
 1 5 10 15

15 <210> 330
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 330

Ser Ser Ser Ser Ser His Ser Glu Ser Glu Ser His Ser Glu Ser Glu
 1 5 10 15

20 <210> 331
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido

<400> 331

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

30 <210> 332
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 332

35 Thr Thr Thr Thr Thr Arg Thr Arg Thr Asp Thr Asp Thr Arg Thr Arg
 1 5 10 15

<210> 333
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Péptido

<400> 333

ES 2 756 531 T3

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

<210> 334
 <211> 16
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 334

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

10 <210> 335
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 15 <223> Péptido

<400> 335

Thr Thr Thr Thr Thr Arg Thr Glu Thr Arg Thr Glu Thr Arg Thr Glu
 1 5 10 15

<210> 336
 <211> 16
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 336

Thr Thr Thr Thr Thr Arg Thr Arg Thr Glu Thr Glu Thr Arg Thr Glu
 25 1 5 10 15

<210> 337
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> Péptido

<400> 337

Thr Thr Thr Thr Thr Lys Thr Asp Thr Lys Thr Asp Thr Lys Thr Asp
 1 5 10 15

<210> 338
 <211> 16
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 338

Thr Thr Thr Thr Thr Glu Thr His Thr Glu Thr His Thr Glu Thr His
 1 5 10 15

40

ES 2 756 531 T3

<210> 339
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Péptido
 <400> 339
 Thr Thr Thr Thr Thr Glu Thr Glu Thr His Thr His Thr Glu Thr Glu
 1 5 10 15
 <210> 340
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 10 <400> 340
 Thr Thr Thr Thr Thr Arg
 1 5 10 15
 <210> 341
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 20 <400> 341
 Thr Thr Thr Thr Thr Arg Thr Arg Thr Arg Thr Arg Thr Arg Thr Asp Thr Asp
 1 5 10 15
 <210> 342
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 25 <400> 342
 Thr Thr Thr Thr Thr Arg Thr Arg Thr Arg Thr Asp Thr Asp Thr Asp
 1 5 10 15
 <210> 343
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 30 <400> 343
 Thr Thr Thr Thr Thr His Thr Asp Thr His Thr Asp Thr His Thr Asp
 1 5 10 15
 <210> 344
 <211> 16
 35
 40

ES 2 756 531 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

5 <400> 344

Thr Thr Thr Thr Thr His Thr His Thr His Thr His Thr His Thr His
 1 5 10 15

<210> 345
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido

<400> 345

Thr Thr Thr Thr Thr His Thr Asp Thr Asp Thr His Thr Asp Thr Asp
 1 5 10 15

15 <210> 346
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

20 <400> 346

Thr Thr Thr Thr Thr His Thr Glu Thr Glu Thr His Thr Glu Thr Glu
 1 5 10 15

<210> 347
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido

<400> 347

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

30 <210> 348
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

35 <400> 348

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

40 <210> 349
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 756 531 T3

<223> Péptido

<400> 349

Cys Cys Cys Cys Cys Glu Cys Lys Cys Glu Cys Lys Cys Glu Cys Lys
 1 5 10 15

5 <210> 350
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

10 <400> 350

Cys Cys Cys Cys Cys Glu Cys Glu Cys Lys Cys Lys Cys Glu Cys Glu
 1 5 10 15

15 <210> 351
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 351

Cys Cys Cys Cys Cys Arg Cys Glu Cys Arg Cys Glu Cys Arg Cys Glu
 1 5 10 15

20 <210> 352
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido

<400> 352

Cys Cys Cys Cys Cys Arg Cys Arg Cys Glu Cys Glu Cys Arg Cys Glu
 1 5 10 15

30 <210> 353
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido

<400> 353

Cys Cys Cys Cys Cys Lys Cys Asp Cys Lys Cys Asp Cys Lys Cys Asp
 1 5 10 15

35 <210> 354
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Péptido

<400> 354

ES 2 756 531 T3

Cys Cys Cys Cys Cys Glu Cys His Cys Glu Cys His Cys Glu Cys His
1 5 10 15

5 <210> 355
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 355

Cys Cys Cys Cys Cys Glu Cys Glu Cys His Cys His Cys Glu Cys Glu
1 5 10 15

10 <210> 356
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Péptido
 <400> 356

Cys Cys Cys Cys Cys Arg Cys Arg Cys Arg Cys Arg Cys Arg Cys Arg Cys Arg
1 5 10 15

20 <210> 357
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 357

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

25 <210> 358
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Péptido
 <400> 358

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

35 <210> 359
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 40 <400> 359

ES 2 756 531 T3

Cys Cys Cys Cys Cys His Cys Asp Cys His Cys Asp Cys His Cys Asp
 1 5 10 15
 <210> 360
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 360
 Cys Cys Cys Cys Cys His Cys His Cys His Cys His Cys His Cys His
 1 5 10 15
 10
 <210> 361
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 15
 <400> 361
 Cys Cys Cys Cys Cys His Cys Asp Cys Asp Cys His Cys Asp Cys Asp
 1 5 10 15
 <210> 362
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 362
 Cys Cys Cys Cys Cys His Cys Glu Cys Glu Cys His Cys Glu Cys Glu
 1 5 10 15
 20
 <210> 363
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 363
 Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Tyr Arg Tyr Asp Tyr Arg Tyr Asp
 1 5 10 15
 25
 <210> 364
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 364
 30
 <210> 364
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 364
 35
 <210> 364
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 364
 40

ES 2 756 531 T3

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

5 <210> 365
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 365

Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Glu Tyr Lys Tyr Glu Tyr Lys Tyr Glu Tyr Lys
 1 5 10 15

10 <210> 366
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Péptido
 <400> 366

Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Glu Tyr Glu Tyr Lys Tyr Lys Tyr Glu Tyr Glu
 1 5 10 15

20 <210> 367
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 367

Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Glu Tyr Arg Tyr Glu Tyr Arg Tyr Glu
 1 5 10 15

25 <210> 368
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Péptido
 <400> 368

Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Arg Tyr Glu Tyr Glu Tyr Arg Tyr Glu
 1 5 10 15

35 <210> 369
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 40 <400> 369

ES 2 756 531 T3

Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Glu Tyr His Tyr Glu Tyr His Tyr Glu Tyr His
 1 5 10 15

5 <210> 370
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 370

Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Glu Tyr Glu Tyr His Tyr His Tyr Glu Tyr Glu
 1 5 10 15

10 <210> 371
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Péptido
 <400> 371

Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Arg
 1 5 10 15

20 <210> 372
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 372

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

25 <210> 373
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido
 <400> 373

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

35 <210> 374
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 40 <400> 374

ES 2 756 531 T3

Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr His Tyr Asp Tyr His Tyr Asp Tyr His Tyr Asp
 1 5 10 15

5 <210> 375
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 375

Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr His Tyr His Tyr His Tyr His Tyr His Tyr His
 1 5 10 15

10 <210> 376
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Péptido
 <400> 376

Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr His Tyr Asp Tyr Asp Tyr His Tyr Asp Tyr Asp
 1 5 10 15

20 <210> 377
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 377

Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr His Tyr Glu Tyr Glu Tyr His Tyr Glu Tyr Glu
 1 5 10 15

25 <210> 378
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido
 <400> 378

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

35 <210> 379
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 40 <400> 379

ES 2 756 531 T3

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

5 <210> 380
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 380

Asn Asn Asn Asn Asn Glu Asn Lys Asn Glu Asn Lys Asn Glu Asn Lys
 1 5 10 15

10 <210> 381
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Péptido
 <400> 381

Asn Asn Asn Asn Asn Glu Asn Glu Asn Lys Asn Lys Asn Glu Asn Glu
 1 5 10 15

20 <210> 382
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 382

Asn Asn Asn Asn Asn Arg Asn Glu Asn Arg Asn Glu Asn Arg Asn Glu
 1 5 10 15

25 <210> 383
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido
 <400> 383

Asn Asn Asn Asn Asn Arg Asn Arg Asn Glu Asn Glu Asn Arg Asn Glu
 1 5 10 15

35 <210> 384
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 40 <400> 384

ES 2 756 531 T3

Asn Asn Asn Asn Asn Lys Asn Asp Asn Lys Asn Asp Asn Lys Asn Asp
 1 5 10 15

5 <210> 385
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 385

Asn Asn Asn Asn Asn Glu Asn His Asn Glu Asn His Asn Glu Asn His
 1 5 10 15

10 <210> 386
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Péptido
 <400> 386

Asn Asn Asn Asn Asn Glu Asn Glu Asn His Asn His Asn Glu Asn Glu
 1 5 10 15

20 <210> 387
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 387

Asn Asn Asn Asn Asn Arg Asn Arg Asn Arg Asn Arg Asn Arg Asn Arg
 1 5 10 15

25 <210> 388
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido
 <400> 388

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

35 <210> 389
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido

ES 2 756 531 T3

<400> 389

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

<210> 390

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 390

Asn Asn Asn Asn Asn His Asn Asp Asn His Asn Asp Asn His Asn Asp
 1 5 10 15

<210> 391

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 391

Asn Asn Asn Asn Asn His Asn His Asn His Asn His Asn His Asn His
 1 5 10 15

<210> 392

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 392

Asn Asn Asn Asn Asn His Asn Asp Asn Asp Asn His Asn Asp Asn Asp
 1 5 10 15

<210> 393

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 393

Asn Asn Asn Asn Asn His Asn Glu Asn Glu Asn His Asn Glu Asn Glu
 1 5 10 15

<210> 394

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

ES 2 756 531 T3

<400> 394

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

<210> 395

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 395

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

<210> 396

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 396

Gln Gln Gln Gln Gln Glu Gln Lys Gln Glu Gln Lys Gln Glu Gln Lys
 1 5 10 15

<210> 397

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 397

Gln Gln Gln Gln Gln Glu Gln Glu Gln Lys Gln Lys Gln Glu Gln Glu
 1 5 10 15

<210> 398

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 398

Gln Gln Gln Gln Gln Arg Gln Glu Gln Arg Gln Glu Gln Arg Gln Glu
 1 5 10 15

<210> 399

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 399

ES 2 756 531 T3

Gln Gln Gln Gln Gln Arg Gln Arg Gln Glu Gln Glu Gln Arg Gln Glu
 1 5 10 15

5 <210> 400
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 400

Gln Gln Gln Gln Gln Lys Gln Asp Gln Lys Gln Asp Gln Lys Gln Asp
 1 5 10 15

10 <210> 401
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Péptido
 <400> 401

Gln Gln Gln Gln Gln Glu Gln His Gln Glu Gln His Gln Glu Gln His
 1 5 10 15

20 <210> 402
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 402

Gln Gln Gln Gln Gln Glu Gln Glu Gln His Gln His Gln Glu Gln Glu
 1 5 10 15

25 <210> 403
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Péptido
 <400> 403

Gln Gln Gln Gln Gln Arg Gln Arg Gln Arg Gln Arg Gln Arg Gln Arg
 1 5 10 15

35 <210> 404
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 40 <400> 404

ES 2 756 531 T3

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

5 <210> 405
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia **artificial**
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 405

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

10 <210> 406
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Péptido
 <400> 406

Gln Gln Gln Gln Gln His Gln Asp Gln His Gln Asp Gln His Gln Asp
 1 5 10 15

20 <210> 407
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 <400> 407

Gln Gln Gln Gln Gln His Gln His Gln His Gln His Gln His Gln His
 1 5 10 15

25 <210> 408
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Péptido
 <400> 408

Gln Gln Gln Gln Gln His Gln Asp Gln Asp Gln His Gln Asp Gln Asp
 1 5 10 15

35 <210> 409
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido
 40 <400> 409

ES 2 756 531 T3

Gln Gln Gln Gln Gln His Gln Glu Gln Glu Gln His Gln Glu Gln Glu
1 5 10 15

<210> 410
<211> 16
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido

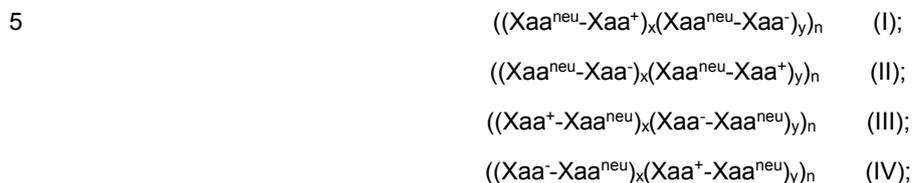
<400> 410

Glu Ala Lys Ala Glu Ala Lys Ala Glu Ala Lys Ala Glu Ala Lys Ala
1 5 10 15

10

REIVINDICACIONES

1. Una malla quirúrgica que se seca, que consiste en fibras tejidas o no tejidas de péptidos autoensamblables, en la que los péptidos autoensamblables comprenden de 6 a 200 restos de aminoácidos que conforman una o más de las Fórmulas I-IV:



10 en las que Xaa^{neu} representa un resto de aminoácido que tiene una carga neutra en condiciones fisiológicas; Xaa⁺ representa un resto de aminoácido que tiene una carga positiva en condiciones fisiológicas; Xaa⁻ representa un resto de aminoácido que tiene una carga negativa en condiciones fisiológicas; x e y son números enteros que tienen un valor de 1, 2, 3 o 4, independientemente; y n es un número entero que tiene un valor de 1-5.

2. La malla de la reivindicación 1, en la que todos los péptidos autoensamblables son del mismo tamaño y tienen la misma secuencia de aminoácidos.

15 3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que la malla es parcial o completamente biodegradable.

4. La malla de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la malla se prepara por electrohilado de una solución de los péptidos.

5. Una malla de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en medicina.

20 6. Una malla de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en la prevención o limitación del movimiento del fluido corporal en un paciente.

7. Una composición que comprende la malla de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y uno o más materiales no autoensamblables para su uso en la prevención o limitación del movimiento de fluidos corporales en un paciente.

8. La composición para el uso de la reivindicación 7, en la que la composición comprende un material de soporte.

25 9. La composición para el uso de la reivindicación 7 u 8, en la que la composición comprende uno o más agentes terapéuticos, profilácticos, de diagnóstico y/o un agente hemostático.

10. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, que comprende además un agente de ajuste del pH.

30 11. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, preparada por un procedimiento seleccionado del grupo que consiste en manipulación de microfluidos; moldeo por inyección; estampación; plantillas en una superficie que tiene una forma deseada; electrohilado; congelación de un polvo; congelación de una solución; revestimiento de un sustrato sólido o una combinación de los mismos.

12. La malla para el uso de acuerdo con la reivindicación 6 o la composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en la que el uso comprende aplicar o implantar en un paciente la malla o la composición.

35 13. La malla para el uso de acuerdo con la reivindicación 6 o 12 o la composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-12, en la que el fluido corporal es sangre.

14. La malla para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6, 12 o 13 o la composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-13, en la que el paciente padece un trastorno primario, secundario o adquirido de sangrado/coagulación/formación de coágulos de la sangre.

40 15. La malla para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 o 12-14 o la composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-14, en la que los péptidos autoensamblables se autoensamblan en el momento de la fabricación de la malla.

16. La malla para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 o 12-15 o la composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-15, en la que los péptidos autoensamblables se ensamblan inmediatamente antes de, durante o después de la aplicación de la malla.