



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 268 631**

51 Int. Cl.:
A61K 38/17 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04713307 .9**
86 Fecha de presentación : **20.02.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1594526**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.11.2005**

54 Título: **Utilización de HSP20 para estimular la cicatrización de heridas y/o para reducir la formación de cicatrices.**

30 Prioridad: **21.02.2003 US 448954 P**
17.10.2003 US 512211 P
16.12.2003 US 530306 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

73 Titular/es: **ARIZONA BOARD OF REGENTS**
Office of Technology Collaboration and Licensing
Box 873511
Tempe, Arizona 85287-3511, US

72 Inventor/es: **Brophy, Colleen;**
Panitch, Alyssa;
Parmiter, Catherine;
Furnish, Elizabeth y
Komalavilas, Padmini

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Utilización de HSP20 para estimular la cicatrización de heridas y/o para reducir la formación de cicatrices.

5 **Referencia cruzada**

Esta solicitud reivindica prioridad para las solicitudes de patentes provisionales US nº de serie 60/448.954 presentada el 21 de febrero de 2003; nº de serie 60/512.211 presentada el 17 de octubre de 2003 y nº de serie 60/530.306 presentada el 16 de diciembre de 2003.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere generalmente al estímulo de la cicatrización de heridas y a la inhibición de la formación de cicatrices.

15 **Declaración de derechos gubernamentales**

Este trabajo fue apoyado por VA Merit Review Award y NIH RO1 HL 58027-01.

20 **Antecedentes de la invención**

El objetivo principal en el tratamiento de las heridas es conseguir el cierre de la herida. Muchas heridas cicatrizan de manera rutinaria mediante un proceso que comprende seis componentes principales: i) inflamación, ii) proliferación de fibroblastos, iii) proliferación de vasos sanguíneos, iv) síntesis de tejido conectivo, v) epitelización y vi) contracción de la herida. La cicatrización de la herida se altera cuando estos componentes, individualmente o en conjunto, no funcionan de manera apropiada. De este modo, los productos terapéuticos que proporcionan una utilidad a algunos de estos componentes proporcionan una utilidad al proceso de cicatrización de la herida.

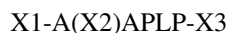
Durante la cicatrización de la herida, las células, incluyendo los fibroblastos, migran al interior del área de la herida. Estas células forman fibras de esfuerzo y adherencias focales que sirven para ayudar a cerrar la herida durante la etapa de contracción de la herida. Aunque la contracción de la herida es un componente esencial de la cicatrización de la herida, el desarrollo de contracturas de la cicatriz en los tejidos y órganos altera la integridad normal del órgano y produce deformaciones funcionales. La limitación de la contracción de la herida durante el proceso de cicatrización de la herida deja al tejido circundante más tiempo para regenerar y cicatrizar con reducción de la cicatrización. Por lo tanto, los compuestos que limitan la contracción de la herida pueden utilizarse para reducir la formación de la cicatriz que acompaña a la cicatrización de la herida.

Recientemente se ha determinado que la relajación dependiente de nucleótidos cíclicos de músculo liso vascular está asociada a un aumento de fosforilación de la proteína 20 relacionada con el choque térmico menor ("HSP20"). HSP20 está muy y constitutivamente expresada en tejidos musculares y puede ser fosforilada *in vitro* por GMPc dependiente de la proteína cinasa. Se ha demostrado que HSP20 se asocia con actina y α -actinina, una proteína de adherencia focal. La activación de la serie de reacciones de señalización dependientes del nucleótido cíclico conduce también a una disminución en la asociación de HSP20 con α -actinina, lo que sugiere que HSP20 puede conducir a la relajación del músculo liso vascular mediante una asociación dinámica con las proteínas citoesqueléticas.

Sin embargo, la función de HSP20 y de los péptidos derivados de la misma en la modulación de las respuestas de cicatrización de la herida y de formación de cicatrices no es conocida.

50 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona medios para estimular la cicatrización de la herida y/o reducir la formación de cicatrices, en donde uno o más polipéptidos que comprenden una secuencia según la fórmula general I:



55 en la que X1 es de 0 a 14 aminoácidos de la secuencia de la proteína 20 del choque térmico entre los restos 1 y 14 de la SEC. ID nº: 298;

60 X2 se selecciona de entre el grupo constituido por S, T, Y, D, E, hidroxilisina, hidroxiprolina, análogos de fosfoserina y análogos de fosfotirosina; y

X3 se selecciona de entre el grupo constituido por (a) 0 a 140 aminoácidos de la proteína 20 del choque térmico entre los restos 21 y 160 de la SEC. ID nº: 298; y (b) 0, 1, 2, ó 3 aminoácidos de una secuencia del género Z1-Z2-Z3, en la que Z1 se selecciona de entre el grupo constituido por G y D;

65 Z2 se selecciona de entre el grupo constituido por L y K; y

Z3 se selecciona de entre el grupo constituido por S, T y K en la que el/los polipéptido(s) debe(n) administrarse a un individuo que lo(s) necesita en una cantidad eficaz para activar la cicatrización de la herida y/o reducir la formación de cicatrices.

5 Breve descripción de los dibujos

Figura 1: El péptido fosfoHSP20 destruye el citoesqueleto de actina. Se cultivaron células 3T3 y se trataron según se indica en el gráfico (4). El monómero g-actina se cuantificó bioquímicamente utilizando un análisis de inhibición de DNasa 1. Se estimó la concentración de g-actina en el extracto celular que produjo 60% de inhibición de DNasa 1 a partir de una curva patrón de actina que se determinó utilizando cantidades conocidas de actina. * P<0,05 en comparación con las células no tratadas.

Figura 2: El péptido FITC-fosfoHSP20 destruye las adherencias focales. Resultados del análisis de adherencia focal que utiliza microscopia por reflexión de interferencias en células 3T3 tratadas tal como se describe en (4). Cada estado se ensayó por triplicado, y se hizo el recuento de un promedio de 250 células por cubreobjetos. Una célula se puntuaba positiva si contenía por lo menos cinco adherencias focales. Se utilizó Hep I (péptido de trombospondina 1) como referencia positiva. * P<0,05 en comparación con las células no tratadas.

Descripción detallada de la invención

En esta solicitud, a menos que se indique de otro modo, las técnicas utilizadas pueden encontrarse en cualquiera de las referencias varias bien conocidas tales como: *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Sambrook, *et al.*, 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press), *Gene Expression Technology (Methods in Enzymology*, vol. 185, editado por D. Goeddel, 1991. Academic Press, San Diego, CA), "Guide to Protein Purification" en *Methods in Enzymology* (M. P. Deutscher, ed., (1990) Academic Press, Inc.); *PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications* (Innis, *et al.* 1990. Academic Press, San Diego, CA), *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique*, 2ª ed. (R. I. Freshney, 1987. Liss, Inc. Nueva York, NY), *Gene Transfer and Expression Protocols*, págs. 109-128, ed. E. J. Murray, The Humana Press Inc., Clifton, N.J.) y el catálogo Ambion 1998 (Ambion, Austin, TX).

En la presente memoria se utiliza predominantemente para los aminoácidos la denominación de una sola letra. Como es bien conocido por los expertos en la materia, dichas denominaciones de una sola letra son las siguientes:

A es alanina; C es cisteína; D es ácido aspártico; E es ácido glutámico; F es fenilalanina; G es glicina; H es histidina; I es isoleucina; K es lisina; L es leucina; M es metionina; N es asparagina; P es prolina; Q es glutamina; R es arginina; S es serina; T es treonina; V es valina; W es triptófano e Y es tirosina.

Tal como se utiliza en la presente memoria las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen las referencias plurales a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Por ejemplo, la referencia a un "polipéptido" significa uno o más polipéptidos.

En un aspecto, la presente invención proporciona medios para estimular la cicatrización de la herida y/o reducir la formación de cicatrices, en la que un polipéptido que comprende o está constituido por una secuencia según la fórmula general I:

X1-A(X2)APLP-X3

en la que X1 es de 0 a 14 aminoácidos de la secuencia de la proteína 20 del choque térmico entre los restos 1 y 14 de la SEC. ID n°: 298;

X2 se selecciona de entre el grupo constituido por S, T, Y, D, E, hidroxilisina, hidroxiprolina, análogos de fosfoserina y análogos de fosfotirosina; y

X3 se selecciona de entre el grupo constituido por (a) 0 a 140 aminoácidos de los restos 21 y 160 de la SEC. ID n°: 298; y (b) 0, 1, 2, ó 3 aminoácidos de una secuencia del género Z1-Z2-Z3, en la que Z1 se selecciona de entre el grupo constituido por G y D;

Z2 se selecciona de entre el grupo constituido por L y K; y

Z3 se selecciona de entre el grupo constituido por S, T y K es la que el polipéptido debe administrarse a un individuo que lo necesita en una cantidad eficaz para activar la cicatrización de la herida y/o reducir la formación de cicatrices.

Los restos 15 a 21 del HSP20, con posibles sustituciones en el resto 16 de HSP20, forman el núcleo estructural de los polipéptidos según la fórmula general I (A(X2)APLP) (SEC. ID n°: 2). La secuencia completa de HSP20 se proporciona como SEC. ID n°: 298, y se muestra a continuación:

Met Glu Ile Pro Val Pro Val Gln Pro Ser Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser Ala Pro Gly Arg Leu Phe Asp Gln Arg Phe Gly Glu Gly Leu Leu Glu Ala Glu Leu Ala Ala Leu Cys Pro Thr Thr Leu Ala Pro

ES 2 268 631 T3

5 Tyr Tyr Leu Arg Ala Pro Ser Val Ala Leu Pro Val Ala Gln Val Pro Thr Asp Pro Gly His Phe Ser Val Leu Leu
 Asp Val Lys His Phe Ser Pro Gln Glu Ile Ala Val Lys Val Val Gly Gln His Val Glu Val His Ala Arg His Gin Glu
 Arg Pro Asp Glu His Gly Phe Val Ala Arg Glu Phe His Arg Arg Tyr Arg Leu Pro Pro Gly Val Asp Pro Ala Ala
 Val Thr Ser Ala Leu Ser Pro Glu Gly Val Leu Ser lie Gln Ala Ala Pro Ala Ser Ala Gin Ala Pro Pro Pro Ala Ala
 Ala Lys.

Los restos subrayados representan los aminoácidos 15 a 21.

10 X1 es de 0 a 14 aminoácidos de la **SEC. ID n°: 298** entre los restos 1 y 14 de la SEC. ID n°: 298 (mostrada en cursiva anteriormente). Por lo tanto, si X1 está formado por 5 aminoácidos de los restos 1 y 14 de la **SEC. ID n°: 298**, entonces X1 estaría formado por 5 aminoácidos contiguos a los restos 15 a 21, p. ej.: SWLRR (**SEC. ID n°: 303**). Asimismo, cuando X1 es el número siguiente de aminoácidos de los restos 1 a 14 de la **SEC. ID n°: 298**, su identidad es la que se presenta a continuación:

- 15 1 aminoácido de **SEC ID n°: 298**: R
- 2 aminoácidos de **SEC ID n°: 298**: RR
- 3 aminoácidos de **SEC ID n°: 298**: LRR (**SEC ID n°: 304**)
- 4 aminoácidos de **SEC ID n°: 298**: WLRR (**SEC ID n°: 1**)
- 20 6 aminoácidos de **SEC ID n°: 298**: PSWLRR (**SEC ID n°: 305**)
- 7 aminoácidos de **SEC ID n°: 298**: NPSWLRR (**SEC ID n°: 306**)
- 8 aminoácidos de **SEC ID n°: 298**: VNPSWLRR (**SEC ID n°: 307**)
- 9 aminoácidos de **SEC ID n°: 298**: PVNPSWLRR (**SEC ID n°: 308**)
- 25 10 aminoácidos de **SEC ID n°: 298**: VPVNPSWLRR (**SEC ID n°: 309**)
- 11 aminoácidos de **SEC ID n°: 298**: PVPVNPSWLRR (**SEC ID n°: 310**)
- 12 aminoácidos de **SEC ID n°: 298**: IPVPPVNPSWLRR (**SEC ID n°: 311**)
- 13 aminoácidos de **SEC ID n°: 298**: EIPVPPVNPSWLRR (**SEC ID n°: 312**)
- 30 14 aminoácidos de **SEC ID n°: 298**: MEIPVPPVNPSWLRR (**SEC ID n°: 313**)

En otra forma de realización, X1 es 0, 1, 3 ó 4 aminoácidos de la secuencia WLRR (**SEC. ID n°: 1**).

35 En una forma de realización, X3 es de 0 a 140 aminoácidos entre los restos 21 y 160 de la **SEC. ID n°: 298**. Según esta forma de realización, X3 puede ser 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 40 136, 137, 138, 139 ó 140 aminoácidos entre los restos 21 y 160 de la **SEC. ID n°: 298**.

Por ejemplo, si X3 son 5 aminoácidos entre los restos 21 y 160 de la **SEC. ID n°: 298**, entonces X3 estaría formado por 5 aminoácidos contiguos a los restos 15 a 21, p. ej.: GLSAP (**SEC. ID n°: 314**). Otras secuencias posibles de X3 resultarán evidentes para el experto en la materia basándose en las instrucciones proporcionadas en la presente memoria.

En otra forma de realización, X3 es 0, 1, 2 ó 3 aminoácidos de una secuencia del género Z1-Z2-Z3, en la que Z1 se selecciona de entre el grupo constituido por G y D;

50 Z2 se selecciona de entre el grupo constituido por L y K; y

Z3 se selecciona de entre el grupo constituido por S, T y K.

55 Por ejemplo, si X3 está formado por 2 aminoácidos de una secuencia del género Z1-Z2-Z3, entonces las posibilidades para X2 son GL, GK, DL y DK. Otras secuencias de X3 en esta forma de realización resultarán evidentes para un experto en la materia basándose en las instrucciones proporcionadas en la presente memoria.

Según varias formas de realización de los polipéptidos de fórmula general I, X2 es S, E, Y, D, E, una fosfoserina simulada, o una fosfotirosina simulada. Es preferible que X2 sea S, T o Y; más preferible que X2 sea S o T, y lo más preferible es que X2 sea S. En estas formas de realización en las que X2 es S, T o Y, lo más preferido es que X2 esté fosforilado. Cuando X2 es D o E, estos restos tienen una carga negativa que simula el estado fosforilado. Los polipéptidos de fórmula general I son eficaces de la mejor manera posible en los métodos de la invención cuando X2 está fosforilado, es una fosfoserina o una simulación de fosfotirosina, o es otra simulación de un resto de aminoácido fosforilado, tal como un resto de D o E. Ejemplos de simulaciones de fosfoserina comprenden, pero no se limitan a, sulfoserina, simulaciones de aminoácidos que contienen una substitución de metileno en el oxígeno del fosfato, 4-fosfono-(difluorometil)fenilalanina y ácido L-2-amino-4-(fosfono)-4,4-difluorobutanoico. Los expertos en la materia pueden realizar otras simulaciones de fosfoserina. Ejemplos de simulaciones de fosfotirosina comprenden, pero no se limitan a, fosfonometilfenilalanina, difluorofosfonometil-fenilalanina, fluoro-O-maloniltirosina y O-maloniltirosina.

En una forma de realización preferida, el polipéptido según la fórmula general comprende o consta de una secuencia de aminoácidos según la SEC. ID nº: 300 (WLRRApSAPLPGL), en la que "pS" representa un resto de serina fosforilado.

5 En otra forma de realización, los polipéptidos según la fórmula general I pueden comprender además una o más moléculas que comprenden un anillo aromático. En dicha forma de realización, una o las moléculas que comprenden un anillo aromático son aminoácidos, tales como cualquier combinación de 1 a 5 restos de fenilalanina (F), tirosina (Y) o triptófano (W). Por lo tanto, por ejemplo, los polipéptidos según la fórmula general I pueden comprender además cualquier combinación de F, Y y W, tal como F, FF, Y, YY, W, WW, FY, FW, YF, YW, WY, WF o una
10 combinación de 3, 4 ó 5 aminoácidos de F, Y y W. En otra forma de realización, la molécula que comprende un anillo aromático es una o más moléculas que comprenden uno o más anillos aromáticos que pueden opcionalmente estar sustituidos con halógeno, alquilo inferior, alquiltio inferior, trifluorometilo, aciloxi inferior, arilo y heteroarilo. Por ejemplo, una o más moléculas que comprenden uno o más anillos aromáticos pueden comprender 9-fluorenilmetilo (Fm). Ejemplos de dichas moléculas comprenden, pero no se limitan a 9-fluorenilmetilcarbonilo, carbamatos de 9-fluorenilmetilo, carbonatos de 9-fluorenil-metilo, ésteres de 9-fluorenilmetilo, fosfatos de 9-fluorenilmetilo y tioéteres
15 de S-9-fluorenilmetilo. En las formas de realización en las que la molécula que comprende un anillo aromático no es un aminoácido, puede estar unida al polipéptido por métodos conocidos en la materia, incluyendo pero sin limitarse a la química normalizada de protección con Fmoc empleada en la síntesis de péptidos.

20 Por lo tanto, según estas varias formas de realización, una muestra representativa de polipéptidos según la fórmula general I para su utilización en los métodos de la invención comprenden, pero no se limitan a, a los polipéptidos que comprenden o constan de las siguientes secuencias:

25 (ASAPLP) (SEC ID nº: 3); (ATAPLP) (SEC ID nº: 4); (RASAPLP) (SEC ID nº: 5); (RATAPLP) (SEC ID nº: 6); (AYAPLP) (SEC ID nº: 7); (RAYAPLP) (SEC ID nº: 8); (RRASAPLP) (SEC ID nº: 9); (LRRASAPLP) (SEC ID nº: 10); (WLRRASAPLP); (SEC ID nº: 11) (RRATAPLP) (SEC ID nº: 12); (LRRATAPLP) (SEC ID nº: 13); (WLRRATAPLP) (SEC ID nº: 14); (RRAYAPLP) (SEC ID nº: 15); (LRRAYAPLP) (SEC ID nº: 16); (WLRRAYAPLP) (SEC ID nº: 17); (RRASAPLPGL) (SEC ID nº: 18); (RRASAPLPD) (SEC ID nº: 19); (RRASAPLPGL) (SEC ID nº: 20); (RRASAPLPGLK) (SEC ID nº: 21); (RRASAPLPDL) (SEC ID nº: 22); (RRASAPLPDK) (SEC ID nº: 23); (RRASAPLPGLS) (SEC ID nº: 24); (RRASAPLPGLT) (SEC ID nº: 25); (RRASAPLPGLKS) (SEC ID nº: 26); (RRASAPLPGLKT) (SEC ID nº: 27); (RRASAPLPGLS) (SEC ID nº: 28); (RRASAPLPDLT) (SEC ID nº: 29); (RRASAPLPDKS) (SEC ID nº: 30); (RRASAPLPDKT) (SEC ID nº: 31); (LRRASAPLPGL) (SEC ID nº: 32); (LRRASAPLPD) (SEC ID nº: 33); (LRRASAPLPGL) (SEC ID nº: 34); (LRRASAPLPGLK) (SEC ID nº: 35); (LRRASAPLPDL) (SEC ID nº: 36); (LRRASAPLPDK) (SEC ID nº: 37); (LRRASAPLPGLS) (SEC ID nº: 38); (LRRASAPLPGLT) (SEC ID nº: 39); (LRRASAPLPGLKS) (SEC ID nº: 40); (LRRASAPLPGLKT) (SEC ID nº: 41); (LRRASAPLPGLS) (SEC ID nº: 42); (LRRASAPLPDLT) (SEC ID nº: 43); (LRRASAPLPDKS) (SEC ID nº: 44); (LRRASAPLPDKT) (SEC ID nº: 45); (WLRRASAPLPGL) (SEC ID nº: 46); (WLRRASAPLPD) (SEC ID nº: 47); (WLRRASAPLPGL) (SEC ID nº: 48); (WLRRASAPLPGLK) (SEC ID nº: 49); (WLRRASAPLPDL) (SEC ID nº: 50); (WLRRASAPLPDK) (SEC ID nº: 51); (WLRRASAPLPGLS) (SEC ID nº: 52); (WLRRASAPLPGLT) (SEC ID nº: 53); (WLRRASAPLPGLKS) (SEC ID nº: 54); (WLRRASAPLPGLKT) (SEC ID nº: 55); (WLRRASAPLPGLS) (SEC ID nº: 56); (WLRRASAPLPDLT) (SEC ID nº: 57); (WLRRASAPLPDKS) (SEC ID nº: 58); (WLRRASAPLPDKT) (SEC ID nº: 59); (RRATAPLPGL) (SEC ID nº: 60); (RRATAPLPD) (SEC ID nº: 61); (RRATAPLPGL) (SEC ID nº: 62); (RRATAPLPGLK) (SEC ID nº: 63); (RRATAPLPDL) (SEC ID nº: 64); (RRATAPLPDK) (SEC ID nº: 65); (RRATAPLPGLS) (SEC ID nº: 66); (RRATAPLPGLT) (SEC ID nº: 67); (RRATAPLPGLKS) (SEC ID nº: 68); (RRATAPLPGLKT) (SEC ID nº: 69); (RRATAPLPGLS) (SEC ID nº: 70); (RRATAPLPDLT) (SEC ID nº: 71); (RRATAPLPDKS) (SEC ID nº: 72); (RRATAPLPDKT) (SEC ID nº: 73); (LRRATAPLPGL) (SEC ID nº: 74); (LRRATAPLPD) (SEC ID nº: 75); (LRRATAPLPGL) (SEC ID nº: 76); (LRRATAPLPGLK) (SEC ID nº: 77); (LRRATAPLPDL) (SEC ID nº: 78);

(LRRATAPLPDK) (SEC ID nº: 79); (LRRATAPLPGLS) (SEC ID nº: 80);
 (LRRATAPLPGLT) (SEC ID nº: 81); (LRRATAPLPGKS) (SEC ID nº: 82);
 (LRRATAPLPGKT) (SEC ID nº: 83); (LRRATAPLPDLS) (SEC ID nº: 84);
 (LRRATAPLPDLT) (SEC ID nº: 85); (LRRATAPLPDKS) (SEC ID nº: 86);
 (LRRATAPLPDKT) (SEC ID nº: 87); (WLRRATAPLPG) (SEC ID nº: 88);
 (WLRRATAPLPD) (SEC ID nº: 89); (WLRRATAPLPGL) (SEC ID nº: 90);
 (WLRRATAPLP GK) (SEC ID nº: 91); (WLRRATAPLPDL) (SEC ID nº: 92);
 (WLRRATAPLPDK) (SEC ID nº: 93); (WLRRATAPLPGLS) (SEC ID nº: 94);
 (WLRRATAPLPGLT) (SEC ID nº: 95); (WLRRATAPLPGKS) (SEC ID nº: 96);
 (WLRRATAPLPGKT) (SEC ID nº: 97); (WLRRATAPLPDLS) (SEC ID nº: 98);
 (WLRRATAPLPDLT) (SEC ID nº: 99); (WLRRATAPLPDKS) (SEC ID nº: 100);
 (WLRRATAPLPDKT) (SEC ID nº: 101); (RR.AYAPLPG) (SEC ID nº: 102); (RRAYAPLPD)
 (SEC ID nº: 103); (RRAYAPLPGL) (SEC ID nº: 104); (RRAYAPLP GK) (SEC ID nº: 105);
 (RR.AYAPLPDL) (SEC ID nº: 106); (RRAYAPLPDK) (SEC ID nº: 107); (RRAYAPLPGLS)
 (SEC ID nº: 108); (RRAYAPLPGLT) (SEC ID nº: 109); (RRAYAPLPGKS) (SEC ID nº:
 110); (RRAYAPLPGKT) (SEC ID nº: 111); (RRAYAPLPDLS) (SEC ID nº: 112);
 (RRAYAPLPDLT) (SEC ID nº: 113); (RRAYAPLPDKS) (SEC ID nº: 114);
 (RRAYAPLPDKT) (SEC ID nº: 115); (LRRAYAPLPG) (SEC ID nº: 116); (LRRAYAPLPD)
 (SEC ID nº: 117); (LRRAYAPLPGL) (SEC ID nº: 118); (LRRAYAPLP GK) (SEC ID nº: 119);
 (LRR.AYAPLPDL) (SEC ID nº: 120); (LRRAYAPLPDK) (SEC ID nº: 121);
 (LRRAYAPLPGLS) (SEC ID nº: 122); (LRRAYAPLPGLT) (SEC ID nº: 123);
 (LRRAYAPLPGKS) (SEC ID nº: 124); (LRRAYAPLPGKT) (SEC ID nº: 125);
 (LRRAYAPLPDLS) (SEC ID NO: 126); (LRR.AYAPLPDLT) (SEC ID nº: 127);
 (LRR.AYA.PLPDKS) (SEC ID nº: 128); (LRR.AYAPLPDKT) (SEC ID nº: 129);
 (WLRRAYAPLPG) (SEC ID nº: 130); (WLRRAYAPLPD) (SEC ID nº: 131);
 (WLRR.AYAPLPGL) (SEC ID nº: 132); (WLRRAYAPLP GK) (SEC ID nº: 133);
 (WLRRAYAPLPDL) (SEC ID nº: 134); (WLRRAYAPLPDK) (SEC ID nº: 135);
 (WLRRAYAPLPGLS) (SEC ID nº: 136); (WLRRAYAPLPGLT) (SEC ID nº: 137);
 (WLRRAYAPLPGKS) (SEC ID nº: 138); (WLRRAYAPLPGKT) (SEC ID nº: 139);
 (WLRRAYAPLPDLS) (SEC ID nº: 140); (WLRRAYAPLPDLT) (SEC ID nº: 141);
 (WLRRAYAPLPDKS) (SEC ID nº: 142); and (WLRRAYAPLPDKT) (SEC ID nº: 143);
 ((F/Y/W) RRASAPLP) (SEC ID nº: 144); ((F/Y/W) LRRASAPLP) (SEC ID nº: 145);
 ((F/Y/W) WLRRASAPLP); (SEC ID nº: 146) ((F/Y/W) RRATAPLP) (SEC ID nº: 147);
 ((F/Y/W) LRRATAPLP) (SEC ID nº: 148); ((F/Y/W) WLRRATAPLP) (SEC ID nº: 149);
 ((F/Y/W) RRAYAPLP) (SEC ID nº: 150); ((F/Y/W) LRRAYAPLP) (SEC ID nº: 151);
 ((F/Y/W) WLRRAYAPLP) (SEC ID nº: 152); ((F/Y/W) RRASAPLPG) (SEC ID nº: 153);
 ((F/Y/W) RRASAPLPD) (SEC ID nº: 154); ((F/Y/W) RRASAPLPGL) (SEC ID nº: 155);
 ((F/Y/W) RRASAPLP GK) (SEC ID nº: 156); ((F/Y/W) RRASAPLPDL) (SEC ID nº: 157);
 ((F/Y/W) RRASAPLPDK) (SEC ID nº: 158); (F/Y/W) RRASAPLPGLS) (SEC ID nº: 159);
 ((F/Y/W) RRASAPLPGLT) (SEC ID nº: 160); ((F/Y/W) RRASAPLPGKS); (SEC ID nº:
 161); ((F/Y/W) RRASAPLPGKT) (SEC ID nº: 162); ((F/Y/W) RRASAPLPDLS) (SEC ID nº:
 163); ((F/Y/W) RRASAPLPDLT) (SEC ID nº: 164); ((F/Y/W) RRASAPLPDKS) (SEC ID nº:
 165); ((F/Y/W) RR.ASAPLPDKT) (SEC ID nº: 166); ((F/Y/W) LRRASAPLPG) (SEC ID nº:
 167); ((F/Y/W) LRRASAPLPD) (SEC ID nº: 168); ((F/Y/W) LRRASAPLPGL) (SEC ID nº:
 169); ((F/Y/W) LRRASAPLP GK) (SEC ID nº: 170); ((F/Y/W) LRRASAPLPDL) (SEC ID nº:
 171); ((F/Y/W) LRRASAPLPDK) (SEC ID nº: 172); ((F/Y/W) LRRASAPLPGLS) (SEC ID
 nº: 173); ((F/Y/W) LRRASAPLPGLT) (SEC ID nº: 174); ((F/Y/W) LRRASAPLPGKS) (SEC
 ID nº: 175); ((F/Y/W) LRRASAPLPGKT) (SEC ID nº: 176); ((F/Y/W) LRRASAPLPDLS)

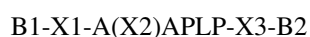
(SEC ID nº: 177); ((F/Y/W) LRRASAPLPDLT) (SEC ID nº: 178); ((F/Y/W) LRRASAPLPDKS) (SEC ID nº: 179); ((F/Y/W) LRRASAPLPDKT) (SEC ID nº: 180);
 ((F/Y/W) WLRRASAPLPGL) (SEC ID nº: 181); ((F/Y/W) WLRRASAPLPD) (SEC ID nº: 182); ((F/Y/W) WLRRASAPLPGL) (SEC ID nº: 183); ((F/Y/W) WLRRASAPLPGL) (SEC ID nº: 184); ((F/Y/W) WLRRASAPLPDL) (SEC ID nº: 185); ((F/Y/W) WLRRASAPLPDK) (SEC ID nº: 186); ((F/Y/W) WLRRASAPLPGLS) (SEC ID nº: 187); ((F/Y/W) WLRRASAPLPGLT) (SEC ID nº: 188); ((F/Y/W) WLRRASAPLPGLS) (SEC ID nº: 189); ((F/Y/W) WLRRASAPLPGLT) (SEC ID nº: 190); ((F/Y/W) WLRRASAPLPGLS) (SEC ID nº: 191); ((F/Y/W) WLRRASAPLPDLT) (SEC ID nº: 192); ((F/Y/W) WLRRASAPLPDKS) (SEC ID nº: 193); ((F/Y/W) WLRRASAPLPDKT) (SEC ID nº: 194); ((F/Y/W) RRATAPLPGL) (SEC ID nº: 195); ((F/Y/W) RRATAPLPD) (SEC ID nº: 196); ((F/Y/W) RRATAPLPGL) (SEC ID nº: 197); ((F/Y/W) RRATAPLPGL) (SEC ID nº: 198); ((F/Y/W) RRATAPLPDL) (SEC ID nº: 199); ((F/Y/W) RRATAPLPDK) (SEC ID nº: 200); ((F/Y/W) RRATAPLPGLS) (SEC ID nº: 201); ((F/Y/W) RRATAPLPGLT) (SEC ID nº: 202); ((F/Y/W) RRATAPLPGLS) (SEC ID nº: 203); ((F/Y/W) RRATAPLPGLT) (SEC ID nº: 204); ((F/Y/W) RRATAPLPGLS) (SEC ID nº: 205); ((F/Y/W) RRATAPLPDLT) (SEC ID nº: 206); ((F/Y/W) RRATAPLPDKS) (SEC ID nº: 207); ((F/Y/W) RRATAPLPDKT) (SEC ID nº: 208); ((F/Y/W) LRRATAPLPGL) (SEC ID nº: 209); ((F/Y/W) LRRATAPLPD) (SEC ID nº: 210); ((F/Y/W) LRRATAPLPGL) (SEC ID nº: 211); ((F/Y/W) LRRATAPLPGL) (SEC ID nº: 212); ((F/Y/W) LRRATAPLPDL) (SEC ID nº: 213); ((F/Y/W) LRRATAPLPDK) (SEC ID nº: 214); ((F/Y/W) LRRATAPLPGLS) (SEC ID nº: 215); ((F/Y/W) LRRATAPLPGLT) (SEC ID nº: 216); ((F/Y/W) LRRATAPLPGLS) (SEC ID nº: 217); ((F/Y/W) LRRATAPLPGLT) (SEC ID nº: 218); ((F/Y/W) LRRATAPLPDL) (SEC ID nº: 219); ((F/Y/W) LRRATAPLPDLT) (SEC ID nº: 220); ((F/Y/W) LRRATAPLPDKS) (SEC ID nº: 221); ((F/Y/W) LRRATAPLPDKT) (SEC ID nº: 222); ((F/Y/W) WLRRATAPLPGL) (SEC ID nº: 223); ((F/Y/W) WLRRATAPLPD) (SEC ID nº: 224); ((F/Y/W) WLRRATAPLPGL) (SEC ID nº: 225); ((F/Y/W) WLRRATAPLPGL) (SEC ID nº: 226); ((F/Y/W) WLRRATAPLPDL) (SEC ID nº: 227); ((F/Y/W) WLRRATAPLPDK) (SEC ID nº: 228); ((F/Y/W) WLRRATAPLPGLS) (SEC ID nº: 229); ((F/Y/W) WLRRATAPLPGLT) (SEC ID nº: 230); ((F/Y/W) WLRRATAPLPGLS) (SEC ID nº: 231); ((F/Y/W) WLRRATAPLPGLT) (SEC ID nº: 232); ((F/Y/W) WLRRATAPLPDL) (SEC ID nº: 233); ((F/Y/W) WLRRATAPLPDLT) (SEC ID nº: 234); ((F/Y/W) WLRRATAPLPDKS) (SEC ID nº: 235); ((F/Y/W) WLRRATAPLPDKT) (SEC ID nº: 236); ((F/Y/W) RRAYAPLPGL) (SEC ID nº: 237); ((F/Y/W) RRAYAPLPD) (SEC ID nº: 238); ((F/Y/W) RRAYAPLPGL) (SEC ID nº: 239); ((F/Y/W) RRAYAPLPGL) (SEC ID nº: 240); ((F/Y/W) RRAYAPLPDL) (SEC ID nº: 241); ((F/Y/W) RRAYAPLPDK) (SEC ID nº: 242); ((F/Y/W) RRAYAPLPGLS) (SEC ID nº: 243); ((F/Y/W) RRAYAPLPGLT) (SEC ID nº: 244); ((F/Y/W) RRAYAPLPGLS) (SEC ID nº: 245); ((F/Y/W) RRAYAPLPGLT) (SEC ID nº: 246); ((F/Y/W) RRAYAPLPDL) (SEC ID nº: 247); ((F/Y/W) RRAYAPLPDLT) (SEC ID nº: 248); ((F/Y/W) RRAYAPLPDKS) (SEC ID nº: 249); ((F/Y/W) RRAYAPLPDKT) (SEC ID nº: 250); ((F/Y/W) LRRAYAPLPGL) (SEC ID nº: 251); ((F/Y/W) LRRAYAPLPD) (SEC ID nº: 252); ((F/Y/W) LRRAYAPLPGL) (SEC ID nº: 253); ((F/Y/W) LRRAYAPLPGL) (SEC ID nº: 254); ((F/Y/W) LRRAYAPLPDL) (SEC ID nº: 255); ((F/Y/W) LRRAYAPLPDK) (SEC ID nº: 256); ((F/Y/W) LRRAYAPLPGLS) (SEC ID nº: 257); ((F/Y/W) LRRAYAPLPGLT) (SEC ID nº: 258); ((F/Y/W) LRRAYAPLPGLS) (SEC ID nº: 259); ((F/Y/W) LRRAYAPLPGLT) (SEC ID nº: 260); ((F/Y/W) LRRAYAPLPDL) (SEC ID nº: 261); ((F/Y/W) LRRAYAPLPDLT) (SEC ID nº: 262); ((F/Y/W) LRRAYAPLPDKS) (SEC ID nº: 263); ((F/Y/W) LRRAYAPLPDKT) (SEC ID nº: 264); ((F/Y/W) WLRRAYAPLPGL) (SEC ID nº: 265); ((F/Y/W) WLRRAYAPLPD) (SEC ID nº: 266); ((F/Y/W) WLRRAYAPLPGL) (SEC ID

nº: 267); ((F/Y/W) WLRRAYAPLP GK) (SEC ID nº: 268); ((F/Y/W) WLRRAYAPLP DL) (SEC ID nº: 269); ((F/Y/W) WLRRAYAPLP DK) (SEC ID nº: 270); ((F/Y/W) WLRRAYAPLP GLS) (SEC ID nº: 271); ((F [Y/W] WLRRAYAPLP GLT) (SEC ID nº: 272); ((F/Y/W) WLRRAYAPLP GKS) (SEC ID nº: 273); «FIYIW) WLRRAYAPLP GKT) (SEC ID nº: 274); ((F/Y/W) WLRRAYAPLP DLS) (SEC ID nº: 275); ((F/Y/W) WLRRAYAPLP DLT) (SEC ID nº: 276); ((F/Y/W) WLRRAYAPLP DKS) (SEC ID nº: 277); and ((F/Y/W) WLRRAYAPLP DKT) (SEC ID nº: 278) en las que (F/Y/W) significa que el resto se selecciona de entre F, Y y W. Otros polipéptidos específicos comprendidos dentro del alcance de la fórmula general I resultarán fácilmente evidentes para un experto en la materia basándose en lo dado a conocer en la presente memoria.

Los polipéptidos de fórmula general I pueden estar presentes en múltiples copias para proporcionar aumento de eficacia para su utilización en los métodos de la invención. Por ejemplo, pueden estar presentes polipéptidos en 1, 2, 3, 4 ó 5 copias. En una forma de realización adicional, los polipéptidos que comprenden una secuencia según la fórmula general I comprenden una combinación de diferentes secuencias procedentes de la zona X1-A(X2)APLP-X3. En esta forma de realización, por ejemplo, el polipéptido puede estar constituido por 1 copia de la SEC. ID nº: 9 y 1 copia de la SEC. ID nº: 143. En un ejemplo diferente, el polipéptido podría estar constituido por 2 copias de la SEC. ID nº: 200 y 3 copias de la SEC. ID nº: 62. Para un experto en la materia se hará patente que muchas de dichas combinaciones son posibles basándose en lo dado a conocer en la presente invención.

En una forma de realización preferida, los polipéptidos según la fórmula general I comprenden además uno o más dominios de transducción. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “dominio de transducción” significa una secuencia de aminoácidos que puede transportar el polipéptido a través de las membranas celulares. Estos dominios pueden estar ligados a otros polipéptidos para dirigir el movimiento del polipéptido ligado a través de las membranas celulares. En algunos casos las moléculas transductoras no necesitan estar unidas por enlaces covalentes al polipéptido activo. En una forma de realización preferida, el dominio de transducción está ligado al resto del polipéptido mediante enlace peptídico. Ejemplos de dichos dominios de transducción comprenden, pero no se limitan a (R)₄₋₉ (SEC ID nº: 279); GRKKRRQRRRPQ (SEC ID nº: 280); YARAAARQARA (SEC ID nº: 281); DAATATRGR SAASRPTERPRAPARSASRP RPVE (SEC ID nº: 282); GWTLNSAGYLLGLINLKALAALAKKIL (SEC ID nº: 283); PLSSIFSRIGDP (SEC ID nº: 84); AAVALLPAVLLALLAP (SEC ID nº: 285); AAVLLPVLLAAP (SEC ID nº: 286); VTVLALGALAGVGVG (SEC ID nº: 287); GALFLGWLGAAGSTMGAWSQP (SEC ID nº: 288); GW TLNSAGYLLGLINLKALAALAKKIL (SEC ID nº: 89); KLALKLALKALKALKLA (SEC ID nº: 290); KETW WETWWTEWSQPKKKRKV (SEC ID nº: 291); KAFAKLAARLYRKAGC (SEC ID nº: 292); KAFAKLAARLY RAAGC (SEC ID nº: 293); AAFKLAARLYRKAGC (SEC ID nº: 294); AFAALAARLYRKAGC (SEC ID nº: 295); KAFAKLAAQLYRKAGC (SEC ID nº: 296), GGGGYGRKKRRQRRR (SEC ID nº: 297), y GRKKRRQRRR (SEC ID nº: 299).

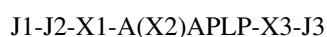
En otra forma de realización, los polipéptidos comprenden o constan de polipéptidos de la fórmula:



en la que X1, X2 y X3 son tal como se definieron anteriormente, y en la que B1 y B2 están independientemente ausentes o comprenden un dominio de transducción, como el descrito anteriormente.

En una forma de realización preferida, uno o ambos B1 y B2 comprenden o constan de la secuencia de aminoácidos YGRKKRRQRRR (SEC. ID nº: 299) y/o YARAAARQARA (SEC. ID nº: 281). En la forma de realización más preferida, el polipéptido según las fórmulas generales dadas a conocer en la presente memoria comprende o consta de un polipéptido según YGRKKRRQRRRWLRRAPSA PLPGL (SEC. ID nº: 301) o YARAAARQARAWLRRAPSA PLPGL (SEC. ID nº: 315), en la que “pS” representa un resto de serina fosforilado.

En otra forma de realización de las utilidades de la presente invención, los polipéptidos comprenden o están constituidos por polipéptidos de fórmula:



en la que X1, X2 y X3 son tal como se definieron anteriormente, en la que J2 y J3 están ausentes independientemente o comprenden un dominio de transducción, como el descrito anteriormente, y en la que J está ausente o es una o más moléculas que comprenden uno o más anillos aromáticos, como se expuso anteriormente.

Los polipéptidos utilizados pueden modificarse además para proporcionar un aumento de la vida media, por ejemplo, uniéndose a polietilenglicol. Los polipéptidos de la invención pueden comprender L-aminoácidos, D-aminoácidos (que son resistentes a las proteasas específicas para los L-aminoácidos *in vivo*), una combinación de D- y L- aminoáci-

dos y varios aminoácidos “diseñadores” (p. ej., β -metil aminoácidos, α -metil aminoácidos y $N\alpha$ -metil aminoácidos, etc.) para transportar propiedades especiales. Los aminoácidos sintéticos incluyen la ornitina por lisina y norleucina por leucina o isoleucina.

Además, los polipéptidos pueden tener enlaces peptídicos simulados, tales como los enlaces éster, para preparar polipéptidos con nuevas propiedades. Por ejemplo, puede generarse un péptido que incorpore un enlace peptídico reducido, es decir $R_1-CH_2-NH-R_2$, en el que R_1 y R_2 son restos o secuencias de aminoácidos. Puede introducirse un enlace peptídico reducido tal como una subunidad de dipéptido. Dichos polipéptidos son resistentes a la actividad de la proteasa y poseen una vida media prolongada *in vivo*.

El término “polipéptido” se utiliza en su sentido más amplio para referirse a una secuencia de aminoácidos de la subunidad, análogos de aminoácidos o simulaciones de péptidos. Estas subunidades están unidas por enlaces peptídicos, aunque el polipéptido puede comprender más grupos que no es necesario que estén unidos al polipéptido por un enlace peptídico. Por ejemplo, como se expuso anteriormente, el polipéptido puede comprender además una molécula no de aminoácido que contiene un anillo aromático.

Los polipéptidos descritos en la presente memoria pueden sintetizarse químicamente o expresarse de manera recombinante. La expresión recombinante puede llevarse a cabo utilizando los métodos habituales en la técnica, que implican generalmente la clonación de secuencias de ácido nucleico capaces de dirigir la expresión de los polipéptidos en un vector de expresión, que puede utilizarse para transfectar o transducir una célula huésped a fin de proporcionar la mecánica celular para llevar a cabo la expresión de los polipéptidos. Dichos vectores de expresión pueden comprender vectores de expresión bacterianos o víricos, y dichas células huésped pueden ser procarióticas o eucarióticas.

Preferentemente, los polipéptidos utilizados se sintetizan químicamente. Los polipéptidos sintéticos, preparados utilizando las técnicas bien conocidas en fase sólida, fase líquida o las técnicas de condensación de péptidos o cualquier combinación de las mismas, pueden incluir aminoácidos naturales y no naturales. Los aminoácidos utilizados para la síntesis de péptidos pueden ser la resina de aminoácidos Boc ($N\alpha$ -t-butiloxycarbonil $N\alpha$ -amino protegido) habitual, con los protocolos normalizados de desprotección, neutralización, acoplamiento y lavado del procedimiento en fase sólida normalizado o los aminoácidos 9-fluorenilmetoxycarbonil (Fmoc) $N\alpha$ -amino protegidos con base lábil. Tanto los aminoácidos protegidos con Fmoc como con Boc $N\alpha$ -amino pueden adquirirse en Sigma, Cambridge Research Biochemical, o en otras compañías químicas conocidas por los expertos en la materia. Además, los polipéptidos pueden sintetizarse con otros grupos $N\alpha$ -protectores que son conocidos por los expertos en la materia.

La síntesis de péptidos en fase sólida puede realizarse por técnicas conocidas por los expertos en la materia y proporcionadas utilizando, por ejemplo, sintetizadores automáticos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, un “individuo que lo necesita” es un individuo que ha padecido o padecerá (por ejemplo, mediante un procedimiento quirúrgico) una herida que puede producir, o ha producido, formación de cicatriz. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “herida” se refiere en sentido amplio a lesiones en la piel y en los tejidos subcutáneos, pero no incluye heridas en los vasos sanguíneos o en el tejido cardíaco.

Dichas heridas incluyen, pero no se limitan a desgarros; quemaduras; heridas punzantes; llagas por presión; llagas de decúbito; llagas ulcerosas; traumatismo, picaduras; fistulas; úlceras; lesiones producidas por infecciones; heridas periodontales; heridas endodóncicas; síndrome del ardor de boca; heridas de laparotomía; heridas quirúrgicas; heridas por incisión; contracturas tras quemaduras; fibrosis tisular, incluyendo pero sin limitarse a fibrosis pulmonar y biopática, fibrosis hepática, fibrosis renal, retroperitoneal y fibrosis cística, pero excluyendo la fibrosis de vasos sanguíneos o la fibrosis del tejido cardíaco; y las heridas resultantes de procedimientos de cirugía estética. Tal como se utiliza en la presente memoria, la frase “reducción de la formación de cicatriz” significa cualquier reducción en la formación de cicatrices que proporcione una utilidad terapéutica o estética al paciente. Dicha utilidad terapéutica o estética puede conseguirse, por ejemplo, disminuyendo el tamaño y/o la profundidad de una cicatriz en comparación con la formación de la cicatriz en ausencia de tratamiento con los métodos de la invención, o reduciendo el tamaño de una cicatriz existente.

Tal como se utiliza en la presente memoria, dichas cicatrices comprenden cicatrices de todos los tipos incluyendo pero sin limitarse a queloides; cicatrices hipertróficas; y la formación de adherencias entre las superficies del órgano, incluyendo pero sin limitarse a las que se producen como resultado de la intervención quirúrgica.

La presente invención, al proporcionar medios para reducir la formación de cicatrices, puede ser clínicamente útil para el tratamiento de todos los tipos de heridas al reducir la formación de cicatrices, para reducir tanto la formación de la cicatriz inicial como para el tratamiento terapéutico de las cicatrices existentes (es decir: suprimiendo la cicatriz después de su formación, tratándola con los compuestos de la invención y dejando que la cicatriz cicatrice más lentamente). Dichas heridas son las descritas anteriormente. Tal como se utiliza en la presente memoria, la frase “que estimula la cicatrización de la herida” significa cualquier aumento en la cicatrización de la herida que proporcione una utilidad terapéutica o estética al paciente. Dicha utilidad terapéutica puede conseguirse, por ejemplo, mediante uno o más de entre el aumento de la velocidad de cicatrización de la herida y/o el aumento del grado de cicatrización de la herida en comparación con un individuo no tratado. Dichas heridas son las descritas anteriormente.

En una forma de realización preferida, el individuo es un mamífero, en una forma de realización más preferida, el individuo es un ser humano.

Aunque sin estar limitados por un mecanismo específico de acción, los presentes inventores creen que el efecto beneficioso de los métodos de la invención al favorecer la cicatriz de la herida y/o reducir la formación de cicatrices son debidos a la reducción de la contracción de la herida dentro del área de la herida, que limita la formación de cicatrices que acompañan a la cicatrización de la herida y aumenta la circulación de la sangre en el área de la herida.

Tal como se utiliza en la presente memoria, una "cantidad eficaz" de uno o más polipéptidos es una cantidad que es suficiente para proporcionar la utilidad deseada del tratamiento. Una cantidad eficaz de los polipéptidos que pueden emplearse está comprendida generalmente entre aproximadamente 0,01 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, estando preferentemente comprendida entre aproximadamente 0,05 $\mu\text{g/kg}$ y aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal. Sin embargo las concentraciones de la dosis se basan en una variedad de factores, incluyendo el tipo de lesión, la edad, el peso, el sexo, la enfermedad del individuo, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración y el compuesto específico empleado. Por esta razón, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede ser determinado de manera rutinaria por un medico utilizando los procedimientos habituales.

Los polipéptidos pueden someterse a alteraciones farmacéuticas convencionales tales como estabilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc.

Para su administración, los agentes activos se combinan normalmente con uno o más adyuvantes apropiados por la vía de administración indicada. Los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de los ácidos fosfórico y sulfúrico, acacia, gelatina, alginato sódico, polivinilpirrolidona, sulfato de dextrano, geles que contienen heparina y/o alcohol polivinílico y comprimidos o formas encapsuladas para administración convencional. Alternativamente, los agentes activos pueden disolverse en solución salina, agua, polietilenglicol, propilenglicol, soluciones coloidales de carboximetilcelulosa, etanol, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, goma de tragacanto y/o varios tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien conocidos en la técnica farmacéutica. El portador o diluyente puede incluir un material retardante, tal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo, solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

Los polipéptidos o las composiciones farmacéuticas de los mismos pueden administrarse por cualquier vía adecuada, incluyendo por vía oral, parenteral, por atomización con inhalación, por vía rectal o tópica en formulaciones de dosis unitarias que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables. El término parenteral tal como se utiliza en la presente memoria incluye, las vías subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraesternal, intratendinosa, intramedular, intracraneal, intratorácica, técnicas de infusión o vía intraperitoneal. Las formas de realización preferidas para administración varían con respecto a la enfermedad que se esté tratando. En una forma de realización preferida, los polipéptidos o composiciones farmacéuticas se colocan en un vendaje o sobre el mismo u otra administración tópica. Dichos vendajes pueden ser cualquiera de los utilizados en la materia, incluyendo pero sin limitarse a películas (p. ej., películas de poliuretano), hidrocoloides (partículas coloidales hidrófilas unidas a una película de poliuretano), hidrogeles (polímeros reticulados que contienen aproximadamente por lo menos el 60% de agua), espumas (hidrófilas o hidrófobas), alginatos de calcio (compuestos o fibras no para mujeres de alginato cálcico), celofán y polímeros biológicos tales como los descritos en la publicación de la solicitud US nº 20030190364, publicada el 9 de octubre de 2003.

Los polipéptidos pueden prepararse en forma sólida (incluyendo gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (p. ej., soluciones, suspensiones o emulsiones). Los polipéptidos de la invención pueden aplicarse en varias soluciones. Las soluciones adecuadas para su utilización según la invención están esterilizadas, disuelven suficientes cantidades de polipéptidos y no son perjudiciales para la aplicación propuesta.

Ejemplo 1

Alteración del citoesqueleto de actina

Materiales y Métodos

Síntesis y purificación de péptidos

Los péptidos se sintetizaron utilizando la química de f-moc normalizada y se purificaron utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) por Cell Essentials (Boston, MA). Los péptidos fluorescentes fueron sintetizados con un isotiocianato de fluoresceína (FITC) marcado en el N terminal, utilizando β -alanina como enlazador.

Cultivo celular, inmunocitoquímica y microscopia por reflexión de interferencias

A menos que se indique de otro modo, todos los reactivos se adquirieron en Sigma, St. Louis, MO, los fibroblastos de 3T3 de Swiss Albino (ATCC, Manassas, VA) se cultivaron en DMEM enriquecido con BCS al 10%, L-glutamina 4 mM y 50 $\mu\text{g/ml}$ de penicilina-estreptomycin y se mantuvieron a 37°C en CO_2 al 5%. Se sembraron las células y

se cultivaron durante la noche. Se sustituyó el medio de cultivo por DMEM que contenía BCS al 0,5% 1 hora antes de la experimentación. Se incubaron las células con los análogos de péptidos o reactivo (LPA o forskolina) diluido en DMEM que contiene BCS al 0,5%, 30 minutos a 37°C. Las células se fijaron a continuación en paraformaldehído al 4%, se permeabilizaron en Triton X-100 al 0,25% y se bloquearon con solución de BSA al 1% durante 1 hora.

5 Para determinar la distribución del citoesqueleto de f-actina, se incubaron las células tratadas con Alexa 568 faloidina (molécula Probes, Eugene, OR) en BSA al 1%, 30 minutos. Para determinar la localización de la proteína de adherencia focal, las células tratadas se incubaron con anticuerpos monoclonales primarios para α -actinina (1:100, Upstate, Charlottesville, VA), vinculina (1:100, Sigma) o paxilina (1:100, BD Bioscience-Transduction Labs, San José, CA) en solución de BSA al 1% durante 2 horas, se enjuagaron en PBS y se incubaron 60 minutos con anticuerpo secundario

10 IgG Cy3-cabra (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA). Se montaron portaobjetos y se analizaron por microscopia confocal (Leica TCS SP2, Bannockburn, IL). Se utilizó microscopia por reflexión de interferencias para determinar el porcentaje de células 3T3 positivas a adherencias focales. Se cultivaron las células como se describió anteriormente y no se trataron o se trataron con Hep I 100 nM (péptido de trombospodina), pHSP20 10 μ M y 25 μ M (péptido fosfo HSP20) o sHSP20 10 μ M y 25 μ M (péptido HSP20 mezclado).

Resultados

Los procesos celulares tales como la adherencia celular, citocinesis, movilidad celular, migración y contracción/relajación muscular requieren reorganización dinámica del citoesqueleto de actina. La activación de la serie

20 de reacciones de señalización del nucleótido cíclico en varios tipos de células conduce a alteraciones profundas en el citoesqueleto, que incluyen la pérdida de fibras centrales de tensión y placas focales de adherencia; retracción citoplásmica con formación de procesos finos; y redondeo de los cuerpos celulares (1). En conjunto, estos cambios conducen a un aspecto en forma de estrella que se ha denominado “estelación”.

La serie de reacciones de señalización del nucleótido cíclico incluyen la adenilato ciclasa/AMPC/proteína cinasa dependiente de AMPC (PKA) y la guanilato ciclasa/GMPC/proteína cinasa dependiente de GMPC (PKG). Estas series de reacciones convergen en la fosforilación de la proteína relacionada con el choque térmico, HSP20 en serina 16 (2, 3). Para determinar si HSP20 media en la estelación dependiente del nucleótido cíclico, se sintetizaron análogos de fosfopéptido de HSP20 (pHSP20) (4) que contenían: 1) la secuencia de aminoácidos que rodean la zona de fosforilación de HSP20 (WLRRAPSAPLPGL) (SEC. ID n°: 300); 2) una fosfoserina (pS); y 3) un dominio de transducción de proteína con 11 aminoácidos procedente de la proteína Tat del VIH (YGRKKRRQRRR). La secuencia del polipéptido de la prueba resultante es YGRKKRRQRRRWLRRAPSAPLPGL (SEC. ID n°: 301). Los péptidos de referencia

30 contenían la misma secuencia que los análogos del fosfopéptido excepto con una alanina en lugar de la fosfoserina (aHSP20) o una secuencia HSP20 mezclada que contenía fosfoserina (scrHSP20, PRpSLWALGRPLSAK) (SEC. ID n°: 302).

Las células 3T3 Swiss albino se trataron o no se trataron con LPA 10 μ M, forskolina 10 μ M, FITC-pHSP20 25 μ M o FITC-aHSP20 25 μ M tal como se describe en (4). Se fijaron las células, se tiñó la f-actina utilizando Alexa 568 faloidina y se observaron por proyección de imágenes de microscopia de fluorescencia confocal. La fluorescencia

40 con FITC-péptido fue recubierta por tinción con actina para mostrar la localización conjunta. Las células que habían estado expuestas a suero (10%) o a ácido lisofosfatídico (10 μ M, 30 min) presentaban fibras de esfuerzo robustas. Las células que fueron tratadas con el activador forskolina de adenilato ciclasa (10 μ M, 30 min) o con pHSP20 presentaban morfología estrellada y fibras de esfuerzo alteradas. El péptido de referencia aHSP20 no condujo a alteraciones en la morfología ni a fibras de esfuerzo.

Para confirmar que la pérdida de fibras de esfuerzo está asociada a la pérdida de (f-) actina filamentosa y a aumentos proporcionados en la (g-) actina globular, se realizó un ensayo de inhibición de DNasa 1 (5). Se cultivaron células 3T3 y se trataron como se indicó en (4). El monómero g-actina se cuantificó bioquímicamente utilizando un ensayo de inhibición de DNasa 1. Se estimó la concentración de g-actina en el extracto celular que producía 50% de inhibición

50 de DNasa 1 en una curva patrón de actina que se determinó utilizando cantidades conocidas de actina. El tratamiento con forskolina (10 μ M, 30 min) y pHSP20 (25 μ M, 30 min) condujo a aumentos en g-actina (Fig. 1). De este modo, la transducción de pHSP20 condujo a cambios similares en la dinámica del filamento de actina y en la morfología celular, tal como hizo la activación del activador forskolina de la adenilatociclasa corriente arriba.

Para comprobar además la alteración de la red del citoesqueleto de actina en la adición de pHSP20, se examinó la presencia de adherencias focales por microscopia por reflexión de interferencias (6, 7). Las adherencias focales son estructuras de tipo placa de proteínas tanto estructurales como de señalización que ligan el citoesqueleto a la matriz extracelular mediante receptores de integrina y sindecano. Se forman adherencias focales en respuesta a la adherencia celular e implican la señalización mediante Rho. Éstas son estructuras dinámicas que experimentan desmontaje y

60 reestructuración, caracterizados por la pérdida de fibras de esfuerzo y dispersión de vinculina, α -actinina y paxilina, y están asociadas al aumento de movilidad celular. Las proteínas de la matriz celular trombospodina y tenascina-C producen el desmontaje de la adherencia focal y la introducción del estado intermedio adherente celular de una manera que requiere la actividad basal de PKG (7).

Las células 3T3 Swiss albino no se trataron o se trataron durante 30 min con LPA 10 μ M, forskolina 10 μ M, pHSP20 25 μ M, FITC-aHSP20 25 μ M y se inmunotñieron α -actina, vinculina o paxilina. Las imágenes confocales de la proyección para los péptidos con FITC se recubrieron con tinción de actina para mostrar la localización conjunta (f, i). Barra de escala de 50 μ m.

Las células tratadas con forskolina o pHSP20 presentaban una disminución en las acumulaciones de adherencia focal de α -actinina, vinculina y paxilina, mientras que las células tratadas con aHSP20 parecían retener las proteínas de adherencia focal. La pHSP20 condujo a la alteración de las adherencias focales en células 3T3 cultivadas similar a la pérdida de adherencias focales que tuvo lugar con el péptido hep I de trombospondina (Fig. 2), que ha sido presentado para señalar el desmontaje de la adherencia focal en función de PKG (7). De nuevo, aHSP20 no ejerció ningún efecto sobre las adherencias focales. Estos datos sugieren que HSP20 fosforilada podría ser uno de los efectores corriente abajo por los que PKG media la alteración de la adherencia focal. Estos experimentos sugieren además que HSP20 y los polipéptidos funcionalmente equivalentes de la misma, son útiles para favorecer la cicatrización de la herida y/o reducir la formación de cicatrices.

Referencias para el ejemplo 1

1. G. J. Ramakers, W. H. Moolenaar, *Exp. Cell Res.* **245**, 252 (1998).
2. A. Beall *et al.*, *J. Biol. Chem.* **274**, 11344 (1999).
3. C. R. Flynn *et al.*, *Faseb J.* **17**, 1358 (2003).
4. Materials and methods are available as supporting material on Science Online.
5. C. S. Heacock, J. R. Bamburg, *Anal. Biochem.* **135**, 22 (1983).
6. J. E. Murphy-Ullrich, S. Gurusiddappa, W. A. Frazier, M. Hook, *J. Biol. Chem.* **268**, 26784 (1993).
7. J. E. Murphy-Ullrich *et al.*, *J. Cell. Sci.* **109**, 2499 (1996).

Ejemplo 2

Aumento de la duración del electrodo neural

La duración de los electrodos neurales de registro depende de la formación de la cicatriz. La formación de la cicatriz en el tejido neural se denomina neurogliosis o cicatrización neuroglial y produce el aislamiento del electrodo de los tejidos neuronales. Estos electrodos están con frecuencia implantados en el cerebro para el control de larga duración de las actividades de la población de neuronas para la investigación o el control del movimiento o la estimulación destinado al tratamiento del traumatismo o las enfermedades neurales. A fin de conseguir el potencial total de electrodos neurales de registro, deben desarrollarse métodos que reduzcan la formación de la cicatriz y mejoren la interferencia entre el electrodo y las neuronas eléctricamente activas. La reducción de la formación de cicatrices mejorará el potencial de registro de los electrodos tanto a corto como a largo plazo. La modulación de la formación de tejido de cicatriz alrededor de los electrodos neurales mejorará la función de estimulación de electrodos incluyendo electrodos cerebrales profundos para la enfermedad de Parkinson, implantes cocleares y estimulantes de la médula espinal. Ya que el tejido de la cicatriz actúa como aislante, la mejor conducción de los potenciales de acción en los electrodos mejorará el rendimiento de todos los electrodos neurales implantados.

Electrodos neurales de registro: Cuando se implantan en el cerebro, los electrodos llegan a encapsularse a lo largo del tiempo. Dos respuestas biológicas producen la encapsulación. La primera conlleva la formación de una barrera compacta de fibroblastos y de matriz extracelular alrededor del electrodo. La segunda, neurogliosis, conlleva los neuroglíocitos del cerebro. La neurogliosis se caracteriza por la modulación fenotípica de astrocitos en los neuroglíocitos, lo que produce la matriz extracelular y favorece más la formación de la cicatriz. Existe una correlación entre el traumatismo del tejido y el grado de formación de cápsula en las cápsulas más gruesas que se forman en áreas de mayor traumatismo del tejido. El aumento de traumatismo conduce a la alteración de la barrera sangre-cerebro, que a su vez, introduce moléculas transportadas por la sangre en el cerebro. Las cicatrices o cápsulas neurogliales, pueden ser hasta de 250 μ m de espesor. Estas cápsulas actúan como aislantes, impidiendo la conducción de señales eléctricas desde las neuronas a los electrodos de registro, limitando de este modo la función de los electrodos.

La inhibición de la proliferación de astrocitos y la formación de la matriz extracelular alrededor de la zona de electrodos aumentará tanto la longevidad como la intensidad de las señales de registro. En la exposición a los factores que transportan en la sangre, los astrocitos presentan cambios morfológicos, que conllevan la formación de fibra de esfuerzo y pérdida de estelación. La estelación es un término utilizado para describir las alteraciones en el citoesqueleto de actina que producen células que adoptan una forma de estrella o estrellada. En la pérdida de morfología estrellada, los astrocitos proliferan y segregan proteínas de la matriz extracelular, que forman cicatrices neurogliales. El ácido lisofosfatídico, lípido encontrado en grandes concentraciones en la sangre, se ha relacionado con la pérdida de morfología estrellada, la proliferación de astrocitos y la neurogliosis.

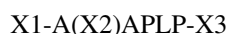
El ácido lisofosfatídico (LPA) es una molécula de señalización biológicamente activa que está unida a la albúmina del suero en la sangre. LPA puede invertir la estelación en los astrocitos; esto es probable debido a la inhibición de la serie de reacciones de AMPc. LPA también puede producir la retracción de las neuritas. HSP20 es la molécula sustrato tanto de la serie de reacciones de AMPc como de GMPc y su fosforilación en la serina 16 produce la destrucción de los filamentos de actina.

Se implantaron rejillas de alambre muy fino en la corteza cerebral motriz de ratas Sprague Dawley. Se implantaron a seis ratas Sprague-Dawley macho (300 a 450 g) 2×4 rejillas de hilo de tungsteno de 50 μm . Los electrodos se espaciaron 500 μm en un tamaño total de la rejilla de aproximadamente 1,5 mm × 0,5 mm. El implante se centró +3 mm anterior y +2 mm lateral del hueso temporal. La craneotomía se abrió ligeramente más que el tamaño del implante y se introdujo una inyección (0,1 cc, PBS al 0,9% o 100 μm de p20) en el espacio aracnoide cerca del punto del implante utilizando una aguja de calibre 30. La rejilla de alambre muy fino se mantuvo en un micromanipulador y 2 mm por debajo de la superficie de la duramadre. La craneotomía se recubrió con Gelfoam® y el implante y el conector se cementaron en su sitio con acrílico dental. Se implantaron y se evaluaron histológicamente tres grupos después de cuatro semanas. El grupo uno se implantó con electrodos no tratados. El grupo dos se implantó con electrodos de hilo muy fino recubiertos con dextrano y el grupo tres se implantó con electrodos recubiertos con dextrano y recibió una inyección por debajo de la duramadre del péptido biosimulado HSP20 (YGRKKRRQRRRWLRRAPSAPLPGL (SEC. ID n°: 301)). A las 4 semanas se sacrificaron dos animales de cada grupo para su histología. Los animales se anestesiaron y se perfundieron con PBS seguido de formalina. El tejido cerebral se disecó del cráneo y se seccionó en secciones de 100 μm utilizando un vibrotomo. Las secciones se permeabilizaron con triton al 0,05% y se bloquearon con albúmina de suero bovino seguida de sonda con proteína ácida fibrilar antineuroglial de conejo (GFAP) para astrocitos y proteína 2 asociada a antimicrotúbulos de cabra (MAP2) para los axones. Se utilizaron anticuerpos secundarios antiburro marcados con anticonejo marcado con rojo de Tejas y Cy5 respectivamente para la observación.

Aunque se observó cicatrización significativa del neuroglial con los electrodos neurales solos a las cuatro semanas, se observó cicatrización reducida con los electrodos recubiertos con dextrano. Para los electrodos implantados con adición del péptido biosimulado HSP20, esencialmente no se observó ninguna cicatrización; además, se observó una densidad mayor de axones en la proximidad de los electrodos de rejilla de alambre muy fino. Estos datos sugieren que el péptido HSP20 es eficaz tanto para inhibir la cicatrización alrededor de los electrodos como para aumentar la supervivencia del axón en la proximidad del implante, y además sugiere que HSP20 y los polipéptidos funcionalmente equivalentes del mismo son útiles para favorecer la cicatrización de la herida y/o reducir la formación de cicatrices.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un polipéptido que comprende una secuencia según la fórmula general I:



en la que X1 es de 0 a 14 aminoácidos de la secuencia de la proteína del choque térmico 20 entre los restos 1 y 14 de la SEC. ID nº: 298;

X2 se selecciona de entre el grupo constituido por S, T, Y, D, E, hidroxilisina, hidroxiprolina, análogos de fosfoserina y análogos de fosfotirosina; y

X3 se selecciona de entre el grupo constituido por (a) 0 a 140 aminoácidos de la proteína del choque térmico 20 entre los restos 21 y 160 de la SEC. ID nº: 298; y (b) 0, 1, 2, ó 3 aminoácidos de una secuencia del género Z1-Z2-Z3, en la que Z1 se selecciona de entre el grupo constituido por G y D;

Z2 se selecciona de entre el grupo constituido por L y K; y

Z3 se selecciona de entre el grupo constituido por S, T y K para la preparación de un medicamento destinado a reducir la formación de cicatrices, en la que dicho polipéptido debe administrarse a un individuo que lo necesita en una cantidad eficaz para reducir la formación de cicatrices.

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que X1 es de 0 a 14 aminoácidos de la secuencia de la proteína del choque térmico 20 entre los restos 1 y 14 de la SEC. ID nº: 298.

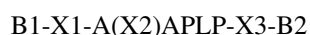
3. Utilización según la reivindicación 1, en la que el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos de la SEC. ID. nº: 298.

4. Utilización según la reivindicación 1, en la que X2 se selecciona de entre el grupo constituido por S, T e Y, y en la que X2 está fosforilado.

5. Utilización según la reivindicación 4, en la que X2 es S.

6. Utilización según la reivindicación 1, en la que el polipéptido comprende una secuencia según la SEC. ID. nº: 300.

7. Utilización según la reivindicación 1, en la que el polipéptido comprende un polipéptido de fórmula:

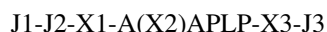


en la que X1, X2 y X3 son tal como se definieron anteriormente, y en la que B1 y B2 están independientemente ausentes o comprenden un dominio de transducción, como el descrito anteriormente.

8. Utilización según la reivindicación 7, en la que uno o ambos de B1 y B2 comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEC. ID. nº: 299 y/o la SEC. ID. nº: 281.

9. Utilización según la reivindicación 1, en la que el polipéptido comprende un polipéptido de la SEC. ID. nº: 300 o SEC. ID. nº: 315.

10. Utilización según la reivindicación 1, en la que el polipéptido comprende un polipéptido de fórmula:



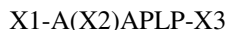
en la que X1, X2 y X3 son tal como se definieron anteriormente, en la que J2 y J3 están independientemente ausentes o comprenden un dominio de transducción, y en el que J1 está ausente o es una o más moléculas que comprenden uno o más anillos aromáticos.

11. Utilización según la reivindicación 1, en la que el individuo necesitado de ello presenta una herida seleccionada de entre el grupo constituido por desgarros; quemaduras; heridas punzantes; llagas por presión; llagas de decúbito; llagas ulcerosas; traumatismo, picaduras; fístulas; úlceras; lesiones producidas por infecciones; heridas periodontales; heridas endodóncicas; síndrome del ardor de boca; heridas de laparotomía; heridas quirúrgicas; heridas por incisión; contracturas tras quemaduras; fibrosis tisular; y las heridas resultantes de procedimientos de cirugía estética.

12. Utilización según la reivindicación 1, en la que el medicamento está destinado a reducir la formación de la cicatriz inicial.

ES 2 268 631 T3

13. Utilización de un polipéptido que comprende una secuencia según la fórmula general I:



en la que X1 es de 0 a 14 aminoácidos de la secuencia de la proteína del choque térmico 20 entre los restos 1 y 14 de la SEC. ID nº: 298;

X2 se selecciona de entre el grupo constituido por S, T, Y, D, E, hidroxilisina, hidroxiprolina, análogos de fosfoserina y análogos de fosfotirosina; y

X3 se selecciona de entre el grupo constituido por (a) 0 a 140 aminoácidos de la proteína del choque térmico 20 entre los restos 21 y 160 de la SEC. ID nº: 298; y (b) 0, 1, 2, ó 3 aminoácidos de una secuencia del género Z1-Z2-Z3, en la que Z1 se selecciona de entre el grupo constituido por G y D;

Z2 se selecciona de entre el grupo constituido por L y K; y

Z3 se selecciona de entre el grupo constituido por S, T y K para la preparación de un medicamento destinado a estimular la cicatrización de la herida, en la que dicho polipéptido debe administrarse a un individuo que lo necesita en una cantidad eficaz para estimular la cicatrización de la herida.

14. Utilización según la reivindicación 13, en la que X1 es de 0 a 14 aminoácidos de la secuencia de la proteína del choque térmico 20 entre los restos 1 y 14 de la SEC. ID nº: 298.

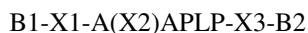
15. Utilización según la reivindicación 13, en la que el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos de la SEC. ID. nº: 298.

16. Utilización según la reivindicación 13, en la que X2 se selecciona de entre el grupo constituido por S, T e Y, y en la que X2 está fosforilado.

17. Utilización según la reivindicación 16, en la que X2 es S.

18. Utilización según la reivindicación 13, en la que el polipéptido comprende una secuencia según la SEC. ID. nº: 300.

19. Utilización según la reivindicación 13, en la que el polipéptido comprende un polipéptido de fórmula:

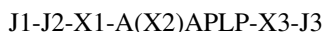


en la que X1, X2 y X3 son tal como se definieron anteriormente, y en la que B1 y B2 están independientemente ausentes o comprenden un dominio de transducción, como el descrito anteriormente.

20. Utilización según la reivindicación 19, en la que uno o ambos de B1 y B2 comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEC. ID. nº: 299 y/o la SEC. ID. nº: 281.

21. Utilización según la reivindicación 13, en la que el polipéptido comprende un polipéptido de SEC. ID. nº: 301 o de SEC. ID. nº: 315.

22. Utilización según la reivindicación 13, en la que el polipéptido comprende un polipéptido de fórmula:



en la que X1, X2 y X3 son tal como se definieron anteriormente, en la que J2 y J3 están ausentes independientemente o comprenden un dominio de transducción, y en la que J1 está ausente o es una o más moléculas que comprenden uno o más anillos aromáticos.

23. Utilización según la reivindicación 13, en la que el individuo necesitado de ello presenta una herida seleccionada de entre el grupo constituido por desgarros; quemaduras; heridas punzantes; llagas por presión; llagas de decúbito; llagas ulcerosas; traumatismo, picaduras; fístulas; úlceras; lesiones producidas por infecciones; heridas periodontales; heridas endodóncicas; síndrome del ardor de boca; heridas de laparotomía; heridas quirúrgicas; heridas por incisión; contracturas tras quemaduras; fibrosis tisular; y las heridas resultantes de procedimientos de cirugía estética.

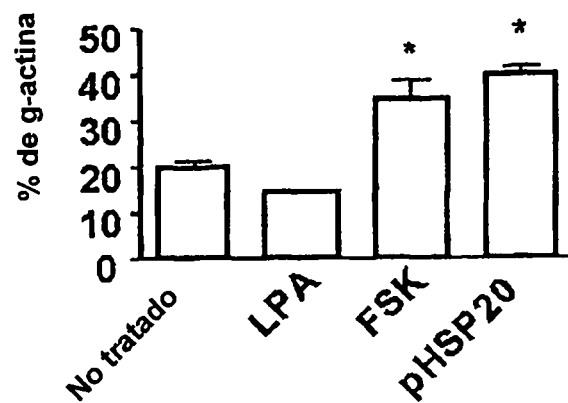


Figura 1: El péptido fosfoHSP20 altera el citoesqueleto de la actina

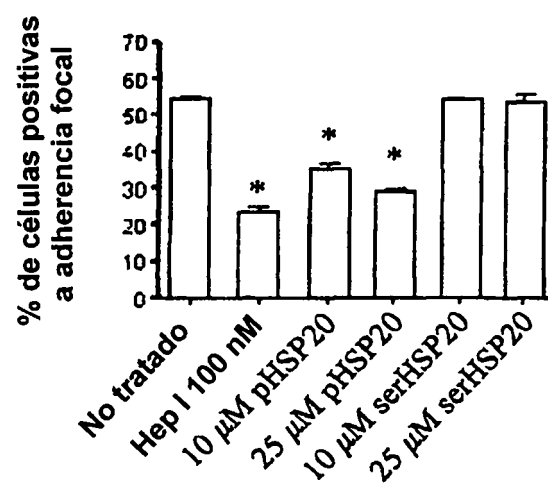


Figura 2: El péptido fosfoHSP20 altera las adherencias focales

ES 2 268 631 T3

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Brophy, Colleen
Panitch, Alyssa
5 Parmiter, Catherine
Furnish, Elizabeth
Komalavilas, Padmini

10 <120> MÉTODOS PARA ESTIMULAR LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS Y REDUCIR LA FORMACIÓN DE
CICATRICES

<130> 03-228-_PCT

15 <150> US 60/448,954
<151> 2003-02-21

20 <150> US 60/512,211
<151> 2003-10-17

<150> US 60/530,306
25 <151> 2003-12-16

<160> 315

30 <170> PatentIn version 3.1

<210> 1
<211> 4
<212> PRT
35 <213> Secuencia artificial

<220>
40 <223> Secuencia derivada

<400> 1

45 Trp Leu Arg Arg
1

<210> 2
<211> 7
50 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
55 <223> Secuencia derivada

<220>
60 <221> misc_propiedades
<222> (2)..(3)
<223> X representa cualquier resto de aminoácido

65 <400> 2

Ala Xaa Xaa Ala Pro Leu Pro
1 5

ES 2 268 631 T3

<210> 3
 <211> 6
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 10
 <400> 3

 Ala Ser Ala Pro Leu Pro
 1 5
 15

 <210> 4
 <211> 6
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 25 <223> Secuencia derivada

 <400> 4

 Ala Thr Ala Pro Leu Pro
 1 5
 30

 <210> 5
 35 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <400> 5
 45
 Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro
 1 5

 50 <210> 6
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Secuencia derivada

 60 <400> 6

 Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro
 1 5

 65 <210> 7
 <211> 6

ES 2 268 631 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Secuencia derivada
 <400> 7
 10 Ala Tyr Ala Pro Leu Pro
 1 5
 <210> 8
 15 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 20 <220>
 <223> Secuencia derivada
 <400> 8
 25 Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro
 1 5
 <210> 9
 30 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 35 <220>
 <223> Secuencia derivada
 40 <400> 9
 Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro
 1 5
 45 <210> 10
 <211> 9
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia derivada
 55 <400> 10
 Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro
 1 5
 60 <210> 11
 <211> 10
 65 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 268 631 T3

<220>

<223> Secuencia derivada

5 <400> 11

Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro
1				5				10	

10 <210> 12

<211> 8

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia derivada

20

<400> 12

Arg	Arg	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro
1				5		

25

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Secuencia derivada

<400> 13

Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro
1				5				

40

<210> 14

<211> 10

45

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Secuencia derivada

<400> 14

Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro
1				5				10	

55

<210> 15

60

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

65

<220>

<223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<400> 15
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro
 1 5
 5
 <210> 16
 <211> 9
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Secuencia derivada
 <400> 16
 Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro
 1 5
 20
 <210> 17
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia derivada
 <400> 17
 35 Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro
 1 5 10
 <210> 18
 40 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Secuencia derivada
 <400> 18
 50 Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5
 55 <210> 19
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia derivada
 65

ES 2 268 631 T3

<400> 19

Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp
1 5

5

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia derivada

<400> 20

Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu
1 5 10

20

<210> 21

<211> 10

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia derivada

<400> 21

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

35

<210> 22

<211> 10

40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Secuencia derivada

<400> 22

50

Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu
1 5 10

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60

<220>

<223> Secuencia derivada

65

ES 2 268 631 T3

<400> 23
 Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10
 5
 <210> 24
 <211> 11
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Secuencia derivada
 <400> 24
 Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10
 20
 <210> 25
 <211> 11
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia derivada
 <400> 25
 Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10
 35
 <210> 26
 40 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Secuencia derivada
 <400> 26
 50 Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10
 55 <210> 27
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia derivada
 65

ES 2 268 631 T3

<400> 27

Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
1 5 10

5

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia derivada

<400> 28

Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
1 5 10

20

<210> 29

<211> 11

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia derivada

<400> 29

Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
1 5 10

35

<210> 30

40

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia derivada

<400> 30

50

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

55

<210> 31

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60

<220>

<223> Secuencia derivada

65

ES 2 268 631 T3

<400> 31
 Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
 1 5 10
 5
 <210> 32
 <211> 10
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Secuencia derivada
 <400> 32
 Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5 10
 20
 <210> 33
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia derivada
 <400> 33
 35 Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5 10
 <210> 34
 40 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Secuencia derivada
 <400> 34
 50 Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 1 5 10
 55 <210> 35
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia derivada
 65

ES 2 268 631 T3

<400> 35

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

5

<210> 36

<211> 11

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia derivada

<400> 36

Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu
1 5 10

20

<210> 37

<211> 11

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia derivada

<400> 37

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

35

<210> 38

40

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia derivada

<400> 38

50

Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
1 5 10

55

<210> 39

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60

<220>

<223> Secuencia derivada

65

ES 2 268 631 T3

<400> 39
 Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10
 5
 <210> 40
 <211> 12
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Secuencia derivada
 <400> 40
 Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10
 20
 <210> 41
 <211> 12
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia derivada
 <400> 41
 Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10
 35
 <210> 42
 40 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Secuencia derivada
 <400> 42
 50 Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
 1 5 10
 55 <210> 43
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia derivada
 65

ES 2 268 631 T3

<400> 43

Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
1 5 10

5

<210> 44

<211> 12

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia derivada

<400> 44

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

20

<210> 45

<211> 12

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia derivada

<400> 45

Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
1 5 10

35

<210> 46

40

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia derivada

<400> 46

50

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

55

<210> 47

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60

<220>

<223> Secuencia derivada

65

<400> 47

ES 2 268 631 T3

Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5 10

5 <210> 48
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Secuencia derivada

15 <400> 48

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

20 <210> 49
 <211> 12
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia derivada

30 <400> 49

Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10

35 <210> 50
 <211> 12
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 45 <223> Secuencia derivada

<400> 50

Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10

50 <210> 51
 <211> 12
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 60 <223> Secuencia derivada

<400> 51

65 Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10

ES 2 268 631 T3

<210> 52
 <211> 13
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 10
 <400> 52

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

 <210> 53
 <211> 13
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 25 <223> Secuencia derivada

 <400> 53

 Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10
 30

 <210> 54
 35 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <400> 54
 45
 Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10

 50 <210> 55
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Secuencia derivada

 60 <400> 55

 Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10
 65
 <210> 56
 <211> 13

ES 2 268 631 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia derivada

<400> 56

10 Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
 1 5 10

<210> 57
 15 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia derivada

25 <400> 57

Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
 1 5 10

30 <210> 58
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Secuencia derivada

40 <400> 58

Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
 1 5 10

45 <210> 59
 <211> 13
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia derivada

55 <400> 59

Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
 60 1 5 10

<210> 60
 <211> 9
 65 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 268 631 T3

<220>

<223> Secuencia derivada

5 <400> 60

Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly
1 5

10 <210> 61

<211> 9

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Secuencia derivada

<400> 61

25 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp
1 5

<210> 62

<211> 10

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Secuencia derivada

<400> 62

40 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu
1 5 10

<210> 63

45 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Secuencia derivada

<400> 63

55 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys
1 5 10

60 <210> 64

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<400> 64
 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10
 5
 <210> 65
 <211> 10
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Secuencia derivada
 <400> 65
 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10
 20
 <210> 66
 <211> 11
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia derivada
 <400> 66
 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10
 35
 <210> 67
 <211> 11
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> Secuencia derivada
 <400> 67
 50 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10
 55 <210> 68
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia derivada
 65

ES 2 268 631 T3

<400> 68

Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
1 5 10

5

<210> 69

<211> 11

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia derivada

<400> 69

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

20

<210> 70

<211> 11

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia derivada

<400> 70

Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
1 5 10

35

<210> 71

40

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia derivada

<400> 71

50

Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
1 5 10

55

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60

<220>

<223> Secuencia derivada

65

ES 2 268 631 T3

<400> 72
 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
 1 5 10
 5
 <210> 73
 <211> 11
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Secuencia derivada
 <400> 73
 20 Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
 1 5 10
 <210> 74
 25 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Secuencia derivada
 <400> 74
 35 Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5 10
 40 <210> 75
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Secuencia derivada
 50 <400> 75
 Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5 10
 55 <210> 76
 <211> 11
 <212> PRT
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia derivada
 65

ES 2 268 631 T3

<400> 76

Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu
1				5					10	

5

<210> 77

<211> 11

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia derivada

<400> 77

20

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

<210> 78

25

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Secuencia derivada

<400> 78

35

Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu
1				5					10	

40

<210> 79

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia derivada

50

<400> 79

Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys
1				5					10	

55

<210> 80

<211> 12

<212> PRT

60

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia derivada

65

ES 2 268 631 T3

<400> 80
 Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10
 5
 <210> 81
 <211> 12
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Secuencia derivada
 <400> 81
 Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10
 20
 <210> 82
 <211> 12
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia derivada
 <400> 82
 Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10
 35
 <210> 83
 40 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Secuencia derivada
 <400> 83
 50 Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10
 55 <210> 84
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia derivada
 65

ES 2 268 631 T3

<400> 84

Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Ser
1				5					10		

5

<210> 85

<211> 12

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia derivada

<400> 85

Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Thr
1				5					10		

20

<210> 86

25

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Secuencia derivada

<400> 86

35

Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Ser
1				5					10		

40

<210> 87

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia derivada

50

<400> 87

Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Asp	Lys	Thr
1				5					10		

55

<210> 88

<211> 11

<212> PRT

60

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia derivada

65

ES 2 268 631 T3

<400> 88
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5 10
 5
 <210> 89
 <211> 11
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Secuencia derivada
 <400> 89
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5 10
 20
 <210> 90
 <211> 12
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia derivada
 <400> 90
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 1 5 10
 35
 <210> 91
 40 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Secuencia derivada
 <400> 91
 50 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10
 55 <210> 92
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Secuencia derivada
 65

ES 2 268 631 T3

<400> 92

Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu
1 5 10

5

<210> 93

<211> 12

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia derivada

<400> 93

Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys
1 5 10

20

<210> 94

<211> 13

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia derivada

<400> 94

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

35

<210> 95

40

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia derivada

<400> 95

50

Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
1 5 10

55

<210> 96

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60

<220>

<223> Secuencia derivada

65

ES 2 268 631 T3

<400> 96
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10
 5
 <210> 97
 <211> 13
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Secuencia derivada
 <400> 97
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10
 20
 <210> 98
 <211> 13
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia derivada
 <400> 98
 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
 1 5 10
 35
 <210> 99
 40 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Secuencia derivada
 <400> 99
 50 Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
 1 5 10
 55 <210> 100
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia derivada
 65

ES 2 268 631 T3

<400> 100

Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
1 5 10

5

<210> 101

<211> 13

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia derivada

<400> 101

Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
1 5 10

20

<210> 102

<211> 9

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Secuencia derivada

<400> 102

Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly
1 5

35

<210> 103

40 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Secuencia derivada

<400> 103

50

Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp
1 5

55 <210> 104

<211> 10

<212> PRT

60 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia derivada

65

ES 2 268 631 T3

<400> 104
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 1 5 10
 5
 <210> 105
 <211> 10
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Secuencia derivada
 <400> 105
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10
 20
 <210> 106
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia derivada
 <400> 106
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10
 35
 <210> 107
 40 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Secuencia derivada
 <400> 107
 50 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10
 55 <210> 108
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia derivada
 65

ES 2 268 631 T3

<400> 108

Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
1 5 10

5

<210> 109

<211> 11

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia derivada

<400> 109

20 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
1 5 10

<210> 110

<211> 11

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Secuencia derivada

<400> 110

35 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
1 5 10

<210> 111

40 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Secuencia derivada

<400> 111

50 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
1 5 10

55 <210> 112

<211> 11

<212> PRT

60 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia derivada

65

ES 2 268 631 T3

<400> 112
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
 1 5 10
 5
 <210> 113
 <211> 11
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Secuencia derivada
 <400> 113
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
 1 5 10
 20
 <210> 114
 <211> 11
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia derivada
 <400> 114
 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
 1 5 10
 35
 <210> 115
 40 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Secuencia derivada
 <400> 115
 50 Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
 1 5 10
 55 <210> 116
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia derivada
 65

ES 2 268 631 T3

<400> 116

Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly
1 5 10

5

<210> 117

<211> 10

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia derivada

<400> 117

Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp
1 5 10

20

<210> 118

<211> 11

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia derivada

<400> 118

Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu
1 5 10

35

<210> 119

<211> 11

40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Secuencia derivada

<400> 119

50

Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys
1 5 10

<210> 120

<211> 11

55

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60

<220>

<223> Secuencia derivada

65

ES 2 268 631 T3

<400> 120
 Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10
 5
 <210> 121
 <211> 11
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Secuencia derivada
 <400> 121
 Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10
 20
 <210> 122
 <211> 12
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia derivada
 <400> 122
 Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10
 35
 <210> 123
 40 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Secuencia derivada
 <400> 123
 50 Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10
 55 <210> 124
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Secuencia derivada
 65

ES 2 268 631 T3

<400> 124

Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
1 5 10

5

<210> 125

<211> 12

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia derivada

<400> 125

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

20

<210> 126

<211> 12

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia derivada

<400> 126

Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
1 5 10

35

<210> 127

40

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia derivada

<400> 127

50

Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
1 5 10

55

<210> 128

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60

<220>

<223> Secuencia derivada

65

ES 2 268 631 T3

<400> 128
 Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
 1 5 10
 5
 <210> 129
 <211> 12
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Secuencia derivada
 <400> 129
 Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
 1 5 10
 20
 <210> 130
 <211> 11
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia derivada
 <400> 130
 Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5 10
 35
 <210> 131
 40 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Secuencia derivada
 <400> 131
 50 Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5 10
 55 <210> 132
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Secuencia derivada
 65

ES 2 268 631 T3

<400> 132

Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Pro Leu Pro Gly Leu
1 5 10

5

<210> 133

<211> 12

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia derivada

<400> 133

Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys
1 5 10

20

<210> 134

<211> 12

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia derivada

<400> 134

Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu
1 5 10

35

<210> 135

40

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia derivada

<400> 135

50

Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys
1 5 10

55

<210> 136

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60

<220>

<223> Secuencia derivada

65

ES 2 268 631 T3

<400> 136
 Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10
 5
 <210> 137
 <211> 13
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Secuencia derivada
 <400> 137
 Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10
 20
 <210> 138
 <211> 13
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia derivada
 <400> 138
 Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10
 35
 <210> 139
 <211> 13
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> Secuencia derivada
 <400> 139
 50 Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10
 55 <210> 140
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Secuencia derivada
 65

ES 2 268 631 T3

<400> 140

Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
1 5 10

5

<210> 141

<211> 13

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia derivada

<400> 141

Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
1 5 10

20

<210> 142

<211> 13

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Secuencia derivada

<400> 142

Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
1 5 10

35

<210> 143

40 <211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Secuencia derivada

<400> 143

50

Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
1 5 10

55 <210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60

<220>

<223> Secuencia derivada

65 <220>

<221> MISC__PROPIEDADES

ES 2 268 631 T3

<222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 <400> 144
 5 Xaa Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro
 1 5
 10 <210> 145
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Secuencia derivada
 20 <220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 25 <400> 145
 Xaa Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro
 1 5 10
 30 <210> 146
 <211> 11
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia derivada
 <220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 45 <222> (1) .. (1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 <400> 146
 50 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro
 1 5 10
 55 <210> 147
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia derivada
 65 <220>
 <221> MISC__PROPIEDADES

ES 2 268 631 T3

<222> (1)..(1)

<223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

5 <400> 147

Xaa	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro
1				5				

10 <210> 148

<211> 10

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia derivada

20

<220>

<221> MISC__PROPIEDADES

25 <222> (1)..(1)

<223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

<400> 148

Xaa	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro
1				5					10

<210> 149

35 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia derivada

<220>

45 <221> MISC__PROPIEDADES

<222> (1).._(1)

<223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

50

<400> 149

Xaa	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro
1				5					10	

55

<210> 150

<211> 9

60 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

65 <223> Secuencia derivada

<220>

ES 2 268 631 T3

<221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 5
 <400> 150
 Xaa Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro
 1 5
 10
 <210> 151
 <211> 10
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Secuencia derivada
 <220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 25 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 <400> 151
 30
 Xaa Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro
 1 5 10
 35 <210> 152
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 50
 <400> 152
 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro
 1 5 10
 55
 <210> 153
 <211> 10
 60 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 65 <223> Secuencia derivada
 <220>

ES 2 268 631 T3

<221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1) .. (1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 5 <400> 153
 Xaa Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5 10
 10 <210> 154
 <211> 10
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Secuencia derivada
 <220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 25 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 <400> 154
 30 <210> 154
 Xaa Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5 10
 35 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 50 <400> 155
 Xaa Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 1 5 10
 55 <210> 156
 <211> 11
 60 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 65 <223> Secuencia derivada
 <220>

ES 2 268 631 T3

<221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 5 <400> 156
 Xaa Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10
 10 <210> 157
 <211> 11
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Secuencia derivada
 <220>
 25 <221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 30 <400> 157
 Xaa Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10
 35 <210> 158
 <211> 11
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1) .. (1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 <400> 158
 55 Xaa Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10
 <210> 159
 60 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 159

 10 Xaa Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10

 <210> 160
 15 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> MISC__PROPIEDADES

 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 30
 <400> 160

 Xaa Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10
 35

 <210> 161
 <211> 12
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Secuencia derivada

 <220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 50 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 161
 55
 Xaa Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10

 60 <210> 162
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 162

 10 Xaa Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10

 <210> 163
 15 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> MISC__PROPIEDADES

 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 30
 <400> 163

 Xaa Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
 1 5 10
 35

 <210> 164
 <211> 12
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Secuencia derivada

 <220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 50 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 164
 55
 Xaa Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
 1 5 10

 60 <210> 165
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 165

 10 Xaa Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
 1 5 10

 <210> 166
 15 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> MISC__PROPIEDADES

 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 30
 <400> 166

 Xaa Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
 1 5 10
 35

 <210> 167
 <211> 11
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Secuencia derivada

 <220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 50 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 167
 55
 Xaa Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5 10

 60 <210> 168
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 168

 10 Xaa Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5 10

 <210> 169
 15 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1) .. (1)

 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 30
 <400> 169

 Xaa Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 1 5 10
 35

 <210> 170
 <211> 12
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Secuencia derivada

 <220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 50 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 170
 55
 Xaa Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10

 60 <210> 171
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1) .. (1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 171

 10 Xaa Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10

 <210> 172
 15 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1)..(1)

 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 30
 <400> 172

 Xaa Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10
 35

 <210> 173
 <211> 13
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Secuencia derivada

 <220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 50 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 173
 55
 Xaa Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10

 60 <210> 174
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 174

 10 Xaa Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Ley Pro Gly Leu Thr
 1 5 10

 <210> 175
 15 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> MISC__PROPIEDADES

 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 30
 <400> 175

 Xaa Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10
 35

 <210> 176
 <211> 13
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Secuencia derivada

 <220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 50 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 176
 55
 Xaa Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10

 60 <210> 177
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 177

 10 Xaa Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
 1 5 10

 <210> 178
 15 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1)..(1)

 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 30
 <400> 178

 Xaa Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
 1 5 10
 35

 <210> 179
 <211> 13
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Secuencia derivada

 <220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 50 <222> (1) .. (1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 179
 55
 Xaa Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
 1 5 10

 60 <210> 180
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 180

 10 Xaa Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
 1 5 10

 <210> 181
 15 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1) .. (1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 181

 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5 10

 35 <210> 182
 <211> 12
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45
 <220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 182

 55 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5 10

 <210> 183
 60 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> MISC__PROPIEDADES
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 183

 10 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 1 5 10

 <210> 184
 15 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)

 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 30
 <400> 184

 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10
 35

 <210> 185
 <211> 13
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Secuencia derivada

 <220>
 <221> misc__propiedades
 50 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 185
 55
 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10

 60 <210> 186
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 186

 10 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10

 <210> 187
 15 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 187

 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10

 35 <210> 188
 <211> 14
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 188

 55 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10

 <210> 189
 60 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1) .. (1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 189

 10 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10

 <210> 190
 15 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 190

 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10

 35 <210> 191
 <211> 14
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 191

 55 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
 1 5 10

 <210> 192
 60 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 192

 10 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
 1 5 10

 <210> 193
 15 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)

 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.
 30
 <400> 193

 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
 1 5 10
 35

 <210> 194
 <211> 14
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Secuencia derivada

 <220>
 <221> misc__propiedades
 50 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 194
 55
 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Ser Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
 1 5 10

 60 <210> 195
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1) .. (1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 195

 10 Xaa Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5 10

 <210> 196
 15 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1) .. (1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 196

 Xaa Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5 10

 35 <210> 197
 <211> 11
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45
 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 197

 55 Xaa Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 1 5 10

 <210> 198
 60 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 198

 10 Xaa Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10

 <210> 199
 15 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> 1X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 199

 Xaa Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10

 35 <210> 200
 <211> 11
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45
 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 200

 55 Xaa Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10

 <210> 201
 60 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 201

 10 Xaa Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10

 <210> 202
 15 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 202

 Xaa Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10

 35 <210> 203
 <211> 12
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 203

 55 Xaa Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10

 <210> 204
 60 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 204

 10 Xaa Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10

 <210> 205
 15 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 205

 Xaa Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
 1 5 10

 35 <210> 206
 <211> 12
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45
 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 206

 55 Xaa Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
 1 5 10

 <210> 207
 60 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 207

 10 Xaa Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
 1 5 10

 <210> 208
 15 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 208

 Xaa Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
 1 5 10

 35 <210> 209
 <211> 11
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 209

 55 Xaa Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5 10

 <210> 210
 60 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 210

 10 Xaa Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5 10

 <210> 211
 15 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 211

 Xaa Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 1 5 10

 35 <210> 212
 <211> 12
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 212

 55 Xaa Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10

 <210> 213
 60 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 213

 10 Xaa Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10

 <210> 214
 15 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 214

 Xaa Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10

 35 <210> 215
 <211> 13
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 215

 55 Xaa Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10

 <210> 216
 60 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1) .. (1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 216

 10 Xaa Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10

 <210> 217
 15 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 217

 Xaa Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10

 35 <210> 218
 <211> 13
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45
 <220>
 <221> misc-_feature
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 218

 55 Xaa Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10

 <210> 219
 60 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 219

 10 Xaa Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Ley Pro Asp Leu Ser
 1 5 10

 <210> 220
 15 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 220

 Xaa Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
 1 5 10

 35 <210> 221
 <211> 13
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 221

 55 Xaa Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
 1 5 10

 <210> 222
 60 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 222

 10 Xaa Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
 1 5 10

 <210> 223
 15 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 223

 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5 10

 35 <210> 224
 <211> 12
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 224

 55 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5 10

 <210> 225
 60 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 225

 10 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 1 5 10

 <210> 226
 15 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 226

 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10

 35 <210> 227
 <211> 13
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 227

 55 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10

 <210> 228
 60 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 228

 10 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10

 <210> 229
 15 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 229

 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10

 35 <210> 230
 <211> 14
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45
 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 230

 55 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10

 <210> 231
 60 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 231

 10 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10

 <210> 232
 15 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 232

 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10

 35 <210> 233
 <211> 14
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 233

 55 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
 1 5 10

 <210> 234
 60 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 234

 10 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
 1 5 10

 <210> 235
 15 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 235

 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
 1 5 10

 35 <210> 236
 <211> 14
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 236

 55 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Thr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
 1 5 10

 <210> 237
 60 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 237

 10 Xaa Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5 10

 <210> 238
 15 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 238

 Xaa Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5 10

 35 <210> 239
 <211> 11
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 239

 55 Xaa Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 1 5 10

 <210> 240
 60 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 240

 10 Xaa Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10

 <210> 241
 15 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1) .. (1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 241

 Xaa Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10

 35 <210> 242
 <211> 11
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45
 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 242

 55 Xaa Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10

 <210> 243
 60 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 243

 10 Xaa Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10

 <210> 244
 15 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 244

 Xaa Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10

 35 <210> 245
 <211> 12
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 245

 55 Xaa Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10

 <210> 246
 60 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 246

 10 Xaa Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10

 <210> 247
 15 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 247

 Xaa Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
 1 5 10

 35 <210> 248
 <211> 12
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 248

 55 Xaa Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
 1 5 10

 <210> 249
 60 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 249

 10 Xaa Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
 1 5 10

 <210> 250
 15 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 250

 Xaa Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
 1 5 10

 35 <210> 251
 <211> 11
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 251

 55 Xaa Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5 10

 <210> 252
 60 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 252

 10 Xaa Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5 10

 <210> 253
 15 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 253

 Xaa Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 1 5 10

 35 <210> 254
 <211> 12
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 254

 55 Xaa Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10

 <210> 255
 60 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 255

 10 Xaa Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10

 <210> 256
 15 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1) .. (1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 256

 Xaa Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10

 35 <210> 257
 <211> 13
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 257

 55 Xaa Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10

 <210> 258
 60 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 258

 10 Xaa Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10

 <210> 259
 15 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 259

 Xaa Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10

 35 <210> 260
 <211> 13
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 260

 55 Xaa Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10

 <210> 261
 60 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1) .. (1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 261

 10 Xaa Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
 1 5 10

 <210> 262
 15 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1) .. (1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 262

 Xaa Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Thr
 1 5 10

 35 <210> 263
 <211> 13
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45
 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 263

 55 Xaa Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
 1 5 10

 <210> 264
 60 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada.

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 264

 10 Xaa Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
 1 5 10

 <210> 265
 15 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 265

 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly
 1 5 10

 35 <210> 266
 <211> 12
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 266

 55 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp
 1 5 10

 <210> 267
 60 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1) .. (1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 267

 10 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 1 5 10

 <210> 268
 15 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 268

 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys
 1 5 10

 35 <210> 269
 <211> 13
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 269

 55 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu
 1 5 10

 <210> 270
 60 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 270

 10 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys
 1 5 10

 <210> 271
 15 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..__(1)_
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 271

 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser
 1 5 10

 35 <210> 272
 <211> 14
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45
 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 272

 55 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Leu Thr
 1 5 10

 <210> 273
 60 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 273

 10 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Ser
 1 5 10

 <210> 274
 15 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 274

 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Gly Lys Thr
 1 5 10

 35 <210> 275
 <211> 14
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 275

 55 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Leu Ser
 1 5 10

 <210> 276
 60 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 5 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 276

 10 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Leu Pro Asp Leu Thr
 1 5 10

 <210> 277
 15 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia derivada

 <220>
 25 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 30 <400> 277

 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Ser
 1 5 10

 35 <210> 278
 <211> 14
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 45 <220>
 <221> misc__propiedades
 <222> (1)..(1)
 50 <223> X representa cualquiera de entre F, Y o W.

 <400> 278

 55 Xaa Trp Leu Arg Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Pro Asp Lys Thr
 1 5 10

 <210> 279
 60 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>

<221> misc-_feature

<222> (5).._(9)_

5 <223> Los restos 5 a 9 están opcionalmente ausentes.

<400> 279

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

<210> 280

15 <211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Secuencia derivada

<400> 280

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

<210> 281

30 <211> 11

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia derivada

40 <400> 281

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

45 <210> 282
<211> 34

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> Secuencia derivada

<400> 282

60 Asp Ala Ala Thr Ala Thr Arg Gly Arg Ser Ala Ala Ser Arg Pro Thr
1 5 10 15
Glu Arg Pro Arg Ala Pro Ala Arg Ser Ala Ser Arg Pro Arg Arg Pro
20 25 30
Val Glu

65

ES 2 268 631 T3

<210> 283
 <211> 27
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 10
 <400> 283

 Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Leu Ile Asn Leu
 1 5 10 15
 Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
 20 25

 <210> 284
 20 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Secuencia derivada

 30 <400> 284

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

 35 <210> 285
 <211> 16
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada

 45 <400> 285

 Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
 1 5 10 15
 50
 <210> 286
 <211> 12
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 60
 <400> 286

 Ala Ala Val Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro
 1 5 10
 65

ES 2 268 631 T3

<210> 287
 <211> 15
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia derivada
 10
 <400> 287

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

 <210> 288
 <211> 21
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 25 <223> Secuencia derivada

 <400> 288
 30 Gly Ala Leu Phe Leu Gly Trp Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly
 1 5 10 15
 Ala Trp Ser Gln Pro
 20
 35
 <210> 289
 <211> 27
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Secuencia derivada

 <400> 289

 Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Leu Ile Asn Leu
 1 5 10 15
 Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
 20 25
 50

 55 <210> 290
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Secuencia derivada
 65

ES 2 268 631 T3

<400> 290

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

5 Leu Ala

<210> 291

10 <211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Secuencia derivada

20 <400> 291

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

Lys Lys Arg Lys Val
20

25 <210> 292

<211> 16

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Secuencia derivada

<400> 292

40 Lys Ala Phe Ala Lys Leu Ala Ala Arg Leu Tyr Arg Lys Ala Gly Cys
1 5 10 15

<210> 293

45 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Secuencia derivada

<400> 293

55 Lys Ala Phe Ala Lys Leu Ala Ala Arg Leu Tyr Arg Ala Ala Gly Cys
1 5 10 15

60 <210> 294

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<400> 294

Ala Ala Phe Ala Lys Leu Ala Ala Arg Leu Tyr Arg Lys Ala Gly Cys
1 5 10 15

5

<210> 295

<211> 16

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia derivada

<400> 295

Lys Ala Phe Ala Ala Leu Ala Ala Arg Leu Tyr Arg Lys Ala Gly Cys
1 5 10 15

20

<210> 296

<211> 16

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia derivada

<400> 296

Lys Ala Phe Ala Lys Leu Ala Ala Gln Leu Tyr Arg Lys Ala Gly Cys
1 5 10 15

35

<210> 297

40

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia derivada

<400> 297

50

Gly Gly Gly Gly Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
1 5 10 15

55

<210> 298

<211> 160

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

60

65

ES 2 268 631 T3

<400> 298

5 Met Glu Ile Pro Val Pro Val Gln Pro Ser Trp Leu Arg Arg Ala Ser
1 5 10 15

Ala Pro Leu Pro Gly Leu Ser Ala Pro Gly Arg Leu Phe Asp Gln Arg
20 25 30

10 Phe Gly Glu Gly Leu Leu Glu Ala Glu Leu Ala Ala Leu Cys Pro Thr
35 40 45

15 Thr Leu Ala Pro Tyr Tyr Leu Arg Ala Pro Ser Val Ala Leu Pro Val
50 55 60

20 Ala Gln Val Pro Thr Asp Pro Gly His Phe Ser Val Leu Leu Asp Val
65 70 75 80

Lys His Phe Ser Pro Glu Glu Ile Ala Val Lys Val Val Gly Glu His
85 90 95

25 Val Glu Val His Ala Arg His Glu Glu Arg Pro Asp Glu His Gly Phe
100 105 110

30 Val Ala Arg Glu Phe His Arg Arg Tyr Arg Leu Pro Pro Gly Val Asp
115 120 125

35 Pro Ala Ala Val Thr Ser Ala Leu Ser Pro Glu Gly Val Leu Ser Ile
130 135 140

Gln Ala Ala Pro Ala Ser Ala Gln Ala Pro Pro Pro Ala Ala Ala Lys
145 150 155 160

<210> 299

<211> 11

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Secuencia derivada

<400> 299

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

<210> 300

60 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<220>

<221> misc__propiedades

5 <222> (6)..(6)

<223> El resto de Ser está fosforilado.

<400> 300

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

<210> 301

15 <211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Secuencia derivada

25 <220>

<221> misc__propiedades

<222> (17)..(17)

<223> El resto de Ser está fosforilado.

30 <400> 301

35 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Trp Leu Arg Arg Ala
1 5 10 15
Ser Ala Pro Leu Pro Gly Leu
20

<210> 302

40 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Secuencia derivada

50 <220>

<221> misc__propiedades

<222> (3)..(3)

<223> El resto de Ser está fosforilado.

55 <400> 302

60 Pro Arg Ser Leu Trp Ala Leu Gly Arg Pro Leu Ser Ala Lys
1 5 10

<210> 303

<211> 5

65 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 268 631 T3

<220>
 <223> Secuencia derivada
 5 <400> 303
 Ser Trp Leu Arg Arg
 1 5
 10 <210> 304
 <211> 3
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia derivada
 20 <400> 304
 Leu Arg Arg
 1
 25 <210> 305
 <211> 6
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia derivada
 35 <400> 305
 Pro Ser Trp Leu Arg Arg
 1 5
 40 <210> 306
 <211> 7
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 50 <223> Secuencia derivada
 <400> 306
 55 Asn Pro Ser Trp Leu Arg Arg
 1 5
 <210> 307
 60 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>
 <223> Secuencia derivada

ES 2 268 631 T3

<400> 307

Val Asn Pro Ser Trp Leu Arg Arg
1 5

5

<210> 308

<211> 9

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia derivada

<400> 308

20 Pro Val Asn Pro Ser Trp Leu Arg Arg
1 5

<210> 309

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Secuencia derivada

<400> 309

35 Val Pro Val Asn Pro Ser Trp Leu Arg Arg
1 5 10

<210> 310

40 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Secuencia derivada

<400> 310

50 Pro Val Pro Val Asn Pro Ser Trp Leu Arg Arg
1 5 10

55 <210> 311

<211> 13

<212> PRT

60 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia derivada

65

ES 2 268 631 T3

<400> 311
 Ile Pro Val Pro Pro Val Asn Pro Ser Trp Leu Arg Arg
 1 5 10
 5
 <210> 312
 <211> 14
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Secuencia derivada
 <400> 312
 Glu Ile Pro Val Pro Pro Val Asn Pro Ser Trp Leu Arg Arg
 1 5 10
 20
 <210> 313
 <211> 15
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia derivada
 <400> 313
 35 Met Glu Ile Pro Val Pro Pro Val Asn Pro Ser Trp Leu Arg Arg
 1 5 10 15
 <210> 314
 40 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Secuencia derivada
 <400> 314
 50 Gly Leu Ser Ala Pro
 1 5
 55 <210> 315
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia derivada
 65 <220>
 <221> misc__propiedades

ES 2 268 631 T3

<222> (17)..(17)

<223> El resto de Ser está fosforilado.

5 <400> 315

	Tyr	Ala	Arg	Ala	Ala	Ala	Arg	Gln	Ala	Arg	Ala	Trp	Leu	Arg	Arg	Ala
	1				5					10					15	
10	Ser	Ala	Pro	Leu	Pro	Gly	Leu									
				20												

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65