

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 877 553**

51 Int. Cl.:

A61K 39/12 (2006.01)

C12N 15/09 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2014** **PCT/DK2014/050091**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2014** **WO14166502**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2014** **E 14722538 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.05.2021** **EP 2983706**

54 Título: **Uso de dominios inmunosupresores como medicamentos**

30 Prioridad:

10.04.2013 DK 201370202

10.04.2013 DK 201370200

11.04.2013 DK 201370204

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.11.2021

73 Titular/es:

**AARHUS UNIVERSITET (UNIVERSITY OF
AARHUS) (50.0%)**
Nordre Ringgade 1
8000 Aarhus C., DK y
ISD IMMUNOTECH APS (50.0%)

72 Inventor/es:

BAHRAMI, SHERVIN;
RYTTERGÅRD DUCH, MOGENS;
KANSTRUP HOLM, CHRISTIAN y
LASKA, MAGDALENA JANINA

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 877 553 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de dominios inmunosupresores como medicamentos

- 5 La presente invención se refiere a usos de dominios inmunosupresores. En particular, la presente invención se refiere al uso de un dominio inmunosupresor (ISD) para la inmunosupresión y para la reducción de la inflamación. De forma adicional, la invención se refiere a una clase de fármacos multifuncionales para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o como recubrimientos para biomateriales o nanopartículas. Además, la invención se refiere a composiciones que comprenden polipéptidos inmunosupresores que provienen de virus de ARN con envoltura.
- 10 presente invención también se refiere a métodos para producir dichas composiciones, así como el uso de dichas composiciones para el tratamiento de trastornos inflamatorios o protección de nanopartículas, biomateriales y/o dispositivos médicos como cátedras, implantes, escayolas, etc. para prevenir o atenuar los efectos adversos inmunitarios no deseados del hospedador.

15 Antecedentes técnicos

- Las infecciones retrovíricas provocan una inmunosupresión significativa. Una pequeña parte de la glucoproteína vírica induce un efecto inmunosupresor significativo. Esta parte se ha denominado dominio inmunosupresor (ISD) y comprende solo 17 aminoácidos. El ISD cuando se produce como un péptido aislado de 17 aminoácidos tiene varios
- 20 efectos sobre la respuesta inmunitaria, que entre otros son: La inhibición *in vitro* de los linfocitos citolíticos naturales, linfocitos T citotóxicos (CTL) e inhibición de la proliferación de linfocitos T dependiente de IL-2 [Cianciolo 1985, Denner 1994, Harrell 1986, Kleinerman 1987]. Además, los retrovirus endógenos humanos pueden antagonizar la eliminación inmunodependiente de las células tumorales inyectadas en ratones inmunocompetentes después de la transducción de estas células tumorales por un vector de expresión de la envoltura [Mangeney 1998]. El ISD activa moléculas de señalización intracelular que provocan la inhibición de las citocinas Th1 (IL-1 α , IL-2, IL-6 IL-12, INF-a/ γ , TNF-a) [Haraguchi 1995, Haraguchi 1995a, Haraguchi 2008, coelcialli 2012]. Finalmente, un gen humano de sincitina-2 contiene un dominio homólogo con actividad inmunosupresora. Este gen se expresa durante la morfogénesis placentaria y se cree que participa en la tolerancia inmunitaria paterno-fetal [Mangeney 2007].
- 30 Para el síndrome séptico, muchos artículos han descrito el efecto deseado sobre el perfil de citocinas después del tratamiento. A continuación se muestran referencias para tres de estos artículos:
En una investigación, los niveles plasmáticos de resistina en pacientes críticamente enfermos, PAI-1 activo, MCP-1, IL-1 alfa, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF-alfa se elevaron significativamente en comparación con 60 donantes de sangre sanos. Esto hace que las citocinas sean dianas para la regulación negativa por péptidos inmunosupresores (BMC Surg. 9 de
- 35 septiembre de 2010;10:26.Sepsis induced changes of adipokines and cytokines - septic patients compared to morbidly obese patients. Hillenbrand A, Knippschild U, Weiss M, Schrezenmeier H, Henne-Bruns D, Huber-Lang M, Wolf AM. Departamento de cirugía general, visceral y de trasplante, Hospital Universitario de Ulm, Steinhoevelstr, Ulm, Alemania. Andreas.Hillenbrand@uniklinik-ulm.)
- 40 En un segundo artículo, se utilizó un estudio observacional prospectivo para determinar el papel predictivo del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), Interleucina (IL)-1 β e IL-6 como tres citocinas proinflamatorias principales y Evaluación de la fisiología aguda y salud crónica (APACHE II) y Evaluación de falla orgánica secuencial (SOFA) como dos sistemas de puntuación en la mortalidad de pacientes críticamente enfermos con síndrome séptico grave. En este estudio se incluyeron cincuenta y cinco pacientes con criterios de síndrome séptico grave. Un criterio de exclusión fue
- 45 el estado posterior a la reanimación cardiopulmonar (RCP). Las citocinas (TNF α , IL-1 β e IL-6) se analizaron en el primer, tercer y séptimo día en sangre de pacientes. RESULTADOS Y CONCLUSIÓN PRINCIPAL: Entre tres citocinas medidas, los niveles secuenciales de TNF α e IL-6 mostraron diferencias significativas entre supervivientes y no supervivientes. La IL-6 tuvo una buena correlación con los resultados y los sistemas de puntuación durante el período de este estudio. Las áreas bajo la curva de características operativas del receptor (ABROC) indicaron que APACHE II (0,858, 0,848, 0,861) e IL-6 (0,797, 0,799, 0,899) tenían poder discriminativo en la predicción de la mortalidad durante los días medidos secuencialmente. El análisis de regresión logística múltiple identificó que la evaluación de APACHE II y TNF α en el primer día y APACHE II e IL-6 en el tercer y séptimo días de pacientes sépticos graves son predictores de resultado independientes. Los resultados de este estudio sugieren que IL-6 y APACHE II son citocinas útiles y sistemas de puntuación, respectivamente, en la predicción de la mortalidad y la evaluación clínica de pacientes
- 50 sépticos graves. (Daru. 2010; 18(3): 155-62. Identification of enhanced cytokine generation following sepsis. Dream of magic bullet for mortality prediction and therapeutic evaluation. Hamishehkar H, Beigmohammadi MT, Abdollahi M, Ahmadi A, Mahmoodpour A, Mirjalili MR, Abrishami R, Khoshayand MR, Eslami K, Kanani M, Baeeri M, Mojtahedzadeh M. Department of Clinical Pharmacy, acuity of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran).
- 55
- 60 Artículo 3: J Immunol. 1 de octubre de 2010;185(7):4302-10. Epub 3 de septiembre de 2010. The agonists of formyl peptide receptors prevent development of severe sepsis after microbial infection. Kim SD, Kim YK, Lee HY, Kim YS, Jeon SG, Baek SH, Song DK, Ryu SH, Bae YS. Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad de Sungkyunkwan, Suwon, Corea del Sur.

Enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunitarias surgen de una respuesta inmunitaria inapropiada del cuerpo contra sustancias y tejidos normalmente presentes en el cuerpo. En otras palabras, el sistema inmunitario confunde alguna parte del cuerpo con un patógeno y ataca a sus propias células. Esto puede estar restringido a ciertos órganos (por ejemplo, en la tiroiditis autoinmune) o implica un tejido particular en diferentes lugares (por ejemplo, enfermedad de Goodpasture, que puede afectar a la membrana basal tanto en el pulmón como en el riñón). El tratamiento de enfermedades autoinmunes es típicamente con medicamentos inmunosupresores que disminuyen la respuesta inmune. Para enfermedades autoinmunes, varios artículos han descrito el efecto deseado sobre el perfil de citocinas después del tratamiento. A continuación se muestra el resumen y la referencia de uno de estos

Como se describe en un artículo: El concepto de vacunación terapéutica representa una nueva estrategia de inmunoterapia activa que se puede aplicar a las enfermedades autoinmunes. El principio es diseñar moléculas que puedan desencadenar una respuesta inmunitaria, que se dirige a una citocina que es patógena y sobreexpresada en una enfermedad determinada. Las vacunas más disponibles son una aplicación de vacunación que usa la proteína propia acoplada a un vehículo (tipo I A) o una forma modificada de la proteína diseñada genéticamente para incluir neo-epítopos (tipo I B). Estos enfoques se han desarrollado en modelos de varias enfermedades autoinmunes, principalmente en enfermedades dependientes de TNF α como la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn, pero también en el lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y miastenia grave. Se están realizando ensayos clínicos en artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y diabetes. La proporción de beneficio/riesgo de la vacunación contra las citocinas se encuentra actualmente en estudio para desarrollar aún más las estrategias de vacunación. (Swiss Med Wkly. 1 de noviembre de 2010;140:w13108. doi: 10.4414/smw.2010.13108. Anti-cytokine vaccination in autoimmune diseases. Delavallee L, Duvallet E, Semerano L, Assier E, Boissier MC. Universidad París 13, PRES Paris Cite Sorbonne, Bobigny, Francia. laure.delavallee@upmc.fr).

Asma

El asma es la enfermedad inflamatoria crónica común de las vías respiratorias caracterizada por síntomas variables y recurrentes, obstrucción reversible del flujo de aire y broncoespasmo. Los síntomas incluyen sibilancias, tos, opresión en el pecho y disnea. El asma se clasifica clínicamente según la frecuencia de los síntomas, el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1) y flujo espiratorio máximo. El asma también se puede clasificar como atópico (extrínseco) o no atópico (intrínseco).

Se cree que es causado por una combinación de factores genéticos y ambientales. El tratamiento de los síntomas agudos suele consistir en un agonista beta-2 de acción corta inhalado (como salbutamol). Los síntomas se pueden prevenir evitando los desencadenantes, tales como alérgenos e irritantes, y al inhalar corticosteroides. Los antagonistas de leucotrienos son menos eficaces que los corticosteroides y, por tanto, son menos preferidos. Su diagnóstico generalmente se realiza basándose en el patrón de síntomas y/o la respuesta a la terapia a lo largo del tiempo. La prevalencia del asma ha aumentado significativamente desde la década de 1970. En 2010, 300 millones de personas se vieron afectadas en todo el mundo. En 2009, el asma causó 250.000 muertes en todo el mundo.

Para el asma, varios artículos han descrito el efecto deseado sobre el perfil de citocinas después del tratamiento. A continuación se muestra el resumen y la referencia de dos de estos artículos:

El primer artículo señala que el asma es una enfermedad respiratoria inflamatoria común e incapacitante que ha aumentado en frecuencia y gravedad en los países desarrollados. Los presentes inventores revisaron estudios de enfermedad alérgica de las vías respiratorias murinas (MAAD) y asma humana que evalúan la importancia de las citocinas Th2, citocinas promotoras de respuesta de Th2, IL-17 y citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en MAAD y asma humana. Los presentes inventores discutieron estudios murinos que estimulan directamente las vías respiratorias con citocinas específicas o eliminan, inactivan, neutralizan o bloquean citocinas específicas o sus receptores, así como temas controvertidos, incluidas las funciones de IL-5, IL-17 e IL-13R α 2 en la expresión de MAAD e IL-4R α por tipos celulares específicos. También se discuten los estudios de la expresión de genes y proteínas de citocinas asmáticas humanas, la vinculación de polimorfismos de citocinas con el asma, las respuestas de las citocinas a la estimulación de alérgenos y las respuestas clínicas a los antagonistas de las citocinas. Los resultados de estos análisis establecen la importancia de citocinas específicas en MAAD y asma humana y tienen implicaciones terapéuticas. (J Immunol. 15 de febrero de 2010;184(4):1663-74. Importance of cytokines in murine allergic airway disease and human asthma. Finkelman FD, Hogan SP, Hershey GK, Rothenberg ME, Wills-Karp M. Departamento de Medicina, Centro Médico de Asuntos de Veteranos de Cincinnati, Cincinnati, OH 45220, EE.UU. finkelman@pol.net).

El segundo artículo señala que se ha identificado un listado creciente de citocinas que contribuyen a la patogénesis del asma. El propósito de esta revisión es explorar las citocinas específicas involucradas en el asma, incluyendo sus funciones, fuentes celulares y evidencia clínica de que participan en el asma. Luego se revisan los datos existentes de ensayos clínicos de antagonistas de citocinas en pacientes asmáticos para determinar la eficacia y seguridad de estos compuestos. RESULTADOS RECIENTES: Los antagonistas de citocinas que se han investigado recientemente

en el asma incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos contra la interleucina (IL)-5, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e IL-4/IL-13. Las investigaciones clínicas en curso y futuras de los inhibidores dirigidos a IL-9, IL-13, IL-17 y la linfopoyetina del estroma tímico pueden ofrecer posibles nuevos agentes que desempeñarán funciones en el tratamiento del asma grave. (Curr Opin Pulm Med. enero de 2011;17(1):29-33. Cytokine inhibition in severe asthma: current knowledge and future directions. Corren J. Research Division, Allergy Medical Clinic, Los Angeles, California 90025, EE.UU. jcorren@ucla.edu).

Artritis

10 La artritis (del griego artro-, articulación + -itis, inflamación; plural: artritis) es una forma de trastorno articular que implica la inflamación de una o más articulaciones.

Hay más de 100 formas diferentes de artritis. La forma más común, artrosis (enfermedad degenerativa de las articulaciones), es el resultado de un traumatismo en la articulación, de infección de la articulación o de la edad. Otras formas de artritis son la artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedades autoinmunes relacionadas. La artritis séptica es causada por la infección de la articulación.

La principal queja de las personas que padecen artritis es el dolor articular. El dolor suele ser constante y puede localizarse en la articulación afectada. El dolor de la artritis se debe a la inflamación que se produce alrededor de la articulación, al daño a la articulación por la enfermedad, al desgaste diario de la articulación, a las distensiones musculares causadas por movimientos contundentes contra rigidez, a articulaciones dolorosas y fatiga.

Para la artritis, varios artículos han descrito el efecto deseado sobre el perfil de citocinas después del tratamiento. A continuación se muestra el resumen y la referencia de dos de estos artículos:

25 El primer trabajo se propone analizar las citocinas en circulación y los linfocitos T reguladores (Treg) en pacientes con artritis reumatoide (AR) de diferente duración, y su asociación con genotipos de interleucina 10 funcional (IL-10) y factor de necrosis tumoral α (TNF α) en pacientes tratados con corticoesteroides. MÉTODOS: Los niveles séricos de IL-6, IL-10, IL-17, IL-18, TNF α y factor de crecimiento transformante β (TGF- β) se cuantificaron en 196 pacientes y 61 controles sanos. El porcentaje de células CD4+CD25high se determinó mediante citometría de flujo y expresión de Foxp3 mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real. Los datos se relacionaron con las mediciones clínicas y la presencia del genotipo -1082GG IL-10/-308GG TNF α , previamente asociado con una buena respuesta a los corticoesteroides. RESULTADOS: Los niveles de TNF α , IL-6 e IL-18 fueron significativamente más altos en los pacientes en comparación con los controles, mientras que TGF- β e IL-10 fueron más bajos. Las muestras de suero de los pacientes al inicio de la enfermedad (n = 32) tenían un aumento de IL-6 y una disminución de TGF- β , pero no hubo diferencias en otras citocinas. Estos pacientes también presentaron un porcentaje más alto de células CD4+CD25high que aquellos con enfermedad establecida, aunque no se detectaron diferencias significativas en Foxp3. Los pacientes en tratamiento con corticoesteroides que eran portadores del genotipo de buena respuesta tenían niveles más altos de TGF- β , Foxp3 y Treg en comparación con pacientes con otros genotipos, mientras que se observaron niveles relativamente más bajos de TNF α e IL-17. CONCLUSIÓN: Los pacientes al inicio de la AR presentan menos alteraciones en los niveles de citocinas y Treg que aquellos con enfermedad de mayor duración, lo que apoya el papel de la progresión de la enfermedad en cambios posteriores. El equilibrio antiinflamatorio observado en pacientes con niveles elevados de IL-10 / bajos de TNF α tratados con prednisona apoya el uso de estos polimorfismos genéticos como predictores de la respuesta a la terapia con corticoesteroides. (J Rheumatol. diciembre de 2010; 37(12):2502-10. Epub 15 de octubre de 2010. Cytokines and regulatory T cells in rheumatoid arthritis and their relationship with response to corticosteroids. de Paz B, Alperi-Lopez M, Ballina-Garcia FJ, Prado C, Gutierrez C, Suarez A. Department of Functional Biology, Immunology Area, Universidad de Oviedo, Oviedo, España.)

El segundo artículo proporciona estudios del proceso inflamatorio en la membrana sinovial inflamada de pacientes con artritis reumatoide que han demostrado una intrincada red de moléculas involucradas en su iniciación, perpetuación y regulación que equilibra el proceso proinflamatorio y antiinflamatorio. Este sistema se autorregula a través de la acción de citocinas antiinflamatorias y proinflamatorias, antagonistas del receptor de citocinas y citocinas de anticuerpos naturales. La sinovitis inflamatoria en la artritis reumatoide (y posiblemente en otras artritis inflamatorias) parece ser el resultado de un desequilibrio en la red de citocinas con una producción excesiva de citocinas proinflamatorias o por insuficiencia de los mecanismos antiinflamatorios naturales. Con este conocimiento, los enfoques terapéuticos más nuevos para la AR y otras artritis inflamatorias tienen como objetivo corregir este desequilibrio. Los anticuerpos monoclonales contra INF- α (su forma humanizada se llama infliximab), los receptores solubles de TNF- α (etanercept) ya se encuentran en uso clínico y el adalimumab (anticuerpo de TNF- α humanizado). IL-1Ra se encuentra en ensayos clínicos. Otros agentes terapéuticos prometedores que podrían regular la red de citocinas se encuentran en diversas etapas de evaluación clínica y de laboratorio. Estos estudios prometen producir dianas terapéuticas que podrían cambiar drásticamente la forma en que se tratarían las enfermedades inflamatorias en el futuro. La eficacia ahora establecida de infliximab y etanercept en las artritis inflamatorias podría considerarse solo un vistazo del emocionante escenario del futuro. (J Assoc Physicians India. Junio de 2006;54 Suplemento:15-8. Cytokine network and its manipulation in rheumatoid arthritis. Malaviya AM. A7R Clinic for Arthritis and Rheumatism, Consultant

Rheumatologist Indian Spinal Centre, Nueva Delhi - 110 07.)

Enfermedad inflamatoria intestinal

- 5 En medicina, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo de afecciones inflamatorias del colon y el intestino delgado. Los principales tipos de EII son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Para la enfermedad inflamatoria intestinal, varios artículos han descrito el efecto deseado sobre el perfil de citocinas después del tratamiento. A continuación se muestra el resumen y la referencia de dos de estos artículos:

- 10 El primer artículo describe que las citocinas juegan un papel central en la modulación del sistema inmunitario intestinal. Son producidos por linfocitos (especialmente linfocitos T de los fenotipos Th1 y Th2), monocitos, macrófagos intestinales, granulocitos, células epiteliales, células endoteliales y fibroblastos. Tienen funciones proinflamatorias [interleucina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF), IL-6, IL-8, IL-12] o funciones antiinflamatorias [antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1ra), IL-4, IL-10, IL-11, factor de crecimiento transformante beta (TGF beta)]. Las
- 15 concentraciones mucosas y sistémicas de muchas citocinas pro y antiinflamatorias están elevadas en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Se encontró un desequilibrio entre las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias para la proporción IL-1/IL-1ra en la mucosa inflamada de pacientes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis y colitis infecciosa. Además, la inhibición de las citocinas proinflamatorias y las suplementaciones con citocinas antiinflamatorias redujeron la inflamación en modelos animales, como el modelo de colitis por sulfato de dextrano
- 20 (DSS), el modelo del ácido trinitrobencenosulfónico (TNBS), o el modelo modificado genéticamente de ratones con inactivación de IL-10. Basándose en estos hallazgos, se definió una justificación para el tratamiento con citocinas. Los primeros ensayos clínicos que utilizaron anticuerpos monoclonales neutralizantes frente al TNF alfa (cA2) o la citocina antiinflamatoria IL-10 han mostrado resultados prometedores. Sin embargo, se deben responder muchas preguntas antes de que las citocinas puedan considerarse una terapia estándar para la EII. (World J Surg. abril de
- 25 1998;22(4):382-9. Cytokines in inflammatory bowel disease. Rogler G, Andus T. Department of Internal Medicine I, University of Regensburg, Alemania.)

- El segundo artículo desvela que la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son trastornos inflamatorios crónicos del tracto GI. Aunque los trastornos generalmente se pueden distinguir según criterios clínicos y patológicos, existen
- 30 similitudes en la historia natural y la respuesta a la terapia. El propósito de este artículo es examinar el infiltrado inflamatorio en ambos trastornos y los perfiles de citocinas en la mucosa intestinal y la sangre periférica. Para ambos trastornos, las células predominantes en la mucosa inflamada son neutrófilos y linfocitos positivos para CD4. También hay aumentos en la cantidad de linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, plasmocitos, eosinófilos y quizás mastocitos. Los niveles de citocinas y la expresión de citocinas también son similares para ambos trastornos, con
- 35 aumentos de TNF α e IFN γ compatibles con una respuesta de Th1. Como la inflamación tiene lugar en un ambiente microbiano, una posibilidad es que la naturaleza de la respuesta inflamatoria sea en gran medida independiente de los factores iniciadores. Un concepto que podría ser útil es el de células iniciadoras y citocinas y células efectoras y citocinas. Existe evidencia convincente de un defecto en las células fagocíticas en la enfermedad de Crohn, quizás con la expansión de un subconjunto de macrófagos activados. También existen posibles vínculos con las células
- 40 citolíticas naturales y cambios en la regulación de IL-8 y quizás IL-22. Para la colitis ulcerosa, los eventos celulares son menos claros, pero los linfocitos T citolíticos naturales pueden ser importantes como células iniciadoras, y existe alguna evidencia de regulación positiva de las citocinas involucradas en las respuestas de Th2, incluyendo IL-4 e IL-13. Para ambos trastornos, las citocinas proinflamatorias incluyen TNF α , IL-12, IL-23, y quizás IL-17 e IFN γ . Los desafíos de la investigación incluyen la identificación, activación y función de subconjuntos de células inflamatorias,
- 45 así como nuevas formas de terminar la respuesta inflamatoria. (Expert Rev Gastroenterol Hepatol. diciembre de 2011;5(6):703-16. Cells, cytokines and inflammatory bowel disease: a clinical perspective. Roberts-Thomson IC, Fon J, Uylaki W, Cummins AG, Barry S. Department of Gastroenterology and Hepatology, The Queen Elizabeth Hospital, Adelaide, Sur de Australia, Australia. ian.roberts-thomson@health.sa.gov.au).

50 Alergia alimentaria

Una alergia alimentaria es una respuesta inmunitaria adversa a una proteína alimentaria. Son distintas de otras respuestas adversas a los alimentos, como intolerancia alimentaria, reacciones farmacológicas y reacciones mediadas por toxinas.

- 55 La proteína de los alimentos es el componente alérgico más común. Este tipo de alergias tienen lugar cuando el sistema inmunitario del cuerpo identifica erróneamente una proteína como dañina. Algunas proteínas o fragmentos de proteínas son resistentes a la digestión y las que no se degradan en el proceso digestivo están marcadas por la inmunoglobulina E (IgE). Estas etiquetas engañan al sistema inmunitario haciéndole creer que la proteína es dañina.
- 60 El sistema inmunitario, pensando que el organismo (el individuo) está siendo atacado, desencadena una reacción alérgica. Estas reacciones pueden variar de leves a graves. Las respuestas alérgicas incluyen dermatitis, dificultad gastrointestinal y respiratoria, incluyendo respuestas anafilácticas potencialmente mortales como anafilaxia bifásica y vasodilatación; estos requieren una intervención de emergencia inmediata. Las personas con alergias a las proteínas normalmente evitan el contacto con la proteína problemática. Algunos medicamentos pueden prevenir, minimizar o

tratar las reacciones alérgicas a las proteínas.

El tratamiento consiste en inmunoterapia (desensibilización) o evitación, en donde la persona alérgica evita todas las formas de contacto con el alimento al que es alérgico. Las áreas de investigación incluyen anticuerpos anti-IgE (omalizumab o Xolair) e inducción de tolerancia oral específica (SOTI), que han demostrado ser prometedores para el tratamiento de ciertas alergias alimentarias. Las personas diagnosticadas con una alergia alimentaria pueden llevar una forma inyectable de epinefrina, como un EpiPen, o usar algún tipo de joyería de alerta médica, o desarrollar un plan de acción de emergencia, de acuerdo con su médico.

10 El alcance del problema, especialmente para los jóvenes, es un importante problema de salud pública.

Se cree que la alergia alimentaria se desarrolla más fácilmente en pacientes con síndrome atópico, una combinación muy común de enfermedades: rinitis alérgica y conjuntivitis, eccema y asma. El síndrome tiene un fuerte componente hereditario; los antecedentes familiares de enfermedades alérgicas pueden ser indicativos de síndrome atópico.

15 **Intolerancia alimenticia**

La intolerancia alimenticia o la hipersensibilidad a los alimentos no alérgica es un término que se usa ampliamente para las respuestas fisiológicas variadas asociadas con un alimento en particular o un compuesto que se encuentra en una variedad de alimentos.

La intolerancia alimenticia es una reacción negativa, a menudo retrasada, a una comida, bebida, aditivo alimentario o compuesto que se encuentra en los alimentos que produce síntomas en uno o más órganos y sistemas del cuerpo, pero no es una verdadera alergia alimentaria. Una verdadera alergia alimentaria requiere la presencia de anticuerpos de inmunoglobulina E (IgE) contra los alimentos y una intolerancia a los alimentos no.

Las intolerancias alimenticias se pueden clasificar según su mecanismo. La intolerancia puede ser resultado de la ausencia de sustancias químicas o enzimas específicas necesarias para digerir una sustancia alimenticia, como en la intolerancia hereditaria a la fructosa. Puede ser el resultado de una anomalía en la capacidad del cuerpo para absorber nutrientes, como ocurre en la malabsorción de la fructosa. Las reacciones de intolerancia a los alimentos pueden darse para sustancias químicas naturales en los alimentos, como en la sensibilidad a los salicilatos. Los fármacos de origen vegetal, tales como aspirina, también pueden provocar este tipo de reacciones. Finalmente, puede ser el resultado de respuestas inmunitarias no mediadas por IgE.

35 La hipersensibilidad alimentaria no alérgica es el nombre médico de la intolerancia alimentaria, vagamente conocida como hipersensibilidad alimentaria, o previamente como reacciones pseudoalérgicas. La hipersensibilidad alimentaria no alérgica no debe confundirse con las verdaderas alergias alimentarias.

Las reacciones de intolerancia alimentaria pueden incluir respuestas farmacológicas, metabólicas y gastrointestinales a los alimentos o compuestos alimentarios. La intolerancia alimentaria no incluye ni las respuestas psicológicas ni las enfermedades transmitidas por los alimentos.

Nanopartículas

En nanotecnología, una partícula se define como un objeto pequeño que se comporta como una unidad completa en términos de su transporte y propiedades. Las partículas se clasifican además según el tamaño: en términos de diámetro, las partículas gruesas cubren un intervalo entre 10.000 y 2.500 nanómetros. Las partículas finas tienen un tamaño de entre 2500 y 100 nanómetros. Las partículas ultrafinas o nanopartículas tienen un tamaño de entre 100 y 1 nanómetros. La razón de este doble nombre del mismo objeto es que, durante la década de 1970-80, cuando se realizaron los primeros estudios fundamentales completos con "nanopartículas" en los EE.UU. (por Granqvist y Buhrman) y Japón, (dentro de un Proyecto ERATO) se denominaron "partículas ultrafinas" (UFP). Sin embargo, durante la década de 1990 antes del lanzamiento de la Iniciativa Nacional de Nanotecnología en los EE.UU., el nuevo nombre, "nanopartículas" se había puesto de moda (véase, por ejemplo, el mismo artículo del autor principal 20 años después que aborda el mismo problema, distribución lognormal de tamaños). Las nanopartículas pueden exhibir o no propiedades relacionadas con el tamaño que difieren significativamente de las observadas en partículas finas o materiales a granel. Aunque el tamaño de la mayoría de las moléculas encajaría en el esquema anterior, las moléculas individuales no suelen denominarse nanopartículas.

La investigación de nanopartículas es actualmente un área de intenso interés científico debido a una amplia variedad de posibles aplicaciones en los campos biomédico, óptico y electrónico.

60 Para el revestimiento y la producción de nanopartículas, varios artículos han descrito el efecto deseado sobre el perfil de citocinas después de la inyección en el paciente. A continuación se muestra el resumen y la referencia a dos de estos artículos:

El primer artículo desvela nuevos adyuvantes y sistemas de liberación de antígenos con propiedades

inmunomoduladoras que desplazan la respuesta alérgica de Th2 hacia una respuesta de Th1 o de linfocitos T reguladores que se desean para la inmunoterapia específica de alérgenos. Este estudio demuestra que las nanopartículas (NP) biodegradables de poli (ácido gamma-glutámico) (gamma-PGA) de 200 nm son activadores de células dendríticas derivadas de monocitos humanos (MoDC). Las NP de gamma-PGA son internalizadas de manera eficiente por los MoDC inmaduros y estimulan fuertemente la producción de quimiocinas y citocinas inflamatorias, así como la regulación positiva de moléculas coestimuladoras y mediadores inmunomoduladores involucrados en el cebado de linfocitos T. Además, los MoDC de sujetos alérgicos estimulados *in vitro* con una mezcla de NP de gamma-PGA y extracto de alérgeno de polen de gramíneas *Phleum pratense* (Phl p) aumentan la producción de IL-10 específica del alérgeno y la proliferación de linfocitos T de memoria CD4 (+) autólogos. Por lo tanto, las NP de gamma-PGA son prometedores como adyuvantes sofisticados y sistemas de liberación de alérgenos en la inmunoterapia específica de alérgenos. (Vaccine. 12 de julio de 2010;28(31):5075-85. Epub 15 de mayo de 2010. Immunomodulatory nanoparticles as adjuvants and allergen-delivery system to human dendritic cells: Implications for specific immunotherapy. Broos S, Lundberg K, Akagi T, Kadowaki K, Akashi M, Greiff L, Borrebaeck CA, Lindstedt M. Department of Immunotechnology, Lund University, Lund, Suecia.)

El segundo artículo tiene como objetivo examinar qué tipos de citocinas están relacionadas con el trastorno pulmonar mediante nanopartículas bien dispersas. El diámetro medio másico de óxido de níquel en agua destilada fue de 26 nm. Las ratas recibieron por vía intratraqueal 0,2 mg de óxido de níquel suspendido en agua destilada y se sacrificaron de tres días a seis meses. Se midieron en el pulmón las concentraciones de 21 citocinas, incluidas las relacionadas con la inflamación, la fibrosis y las alergias. La infiltración de macrófagos alveolares se observó de forma persistente en el grupo expuesto al óxido de níquel. La expresión de la proteína inflamatoria de macrófagos-I alfa mostró un aumento continuo en el tejido pulmonar y el líquido de lavado broncoalveolar (BALF) mientras que la interleucina-I alfa (IL-1 alfa), la IL-1beta en tejido pulmonar y la proteína quimiotáctica 1 de monocitos en BALF mostraron aumentos transitorios. En conjunto, se sugirió que los nanoaglomerados de nanopartículas de óxido de níquel tienen un efecto inflamatorio persistente, y el aumento transitorio de la expresión de citocinas y los aumentos persistentes de las quimiocinas CC están involucrados en la inflamación pulmonar persistente. (Nanotoxicology. junio de 2010;4(2):161-76. Expression of inflammation-related cytokines following intratracheal instillation of nickel oxide nanoparticles. Morimoto Y, Ogami A, Todoroki M, Yamamoto M, Murakami M, Hirohashi M, Oyabu T, Myojo T, Nishi K, Kadoya C, Yamasaki S, Nagatomo H, Fujita K, Endoh S, Uchida K, Yamamoto K, Kobayashi N, Nakanishi J, Tanaka I. Institute of Industrial Ecological Sciences, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Fukuoka, Japón. yasuom@med.uoeh-u.ac.jp).

Biomateriales

Un biomaterial es cualquier materia, superficie o construcción que interactúa con los sistemas biológicos. El desarrollo de biomateriales, como ciencia, tiene unos cincuenta años. El estudio de biomateriales se llama ciencia de biomateriales. Ha experimentado un crecimiento constante y fuerte a lo largo de su historia, con muchas empresas invirtiendo grandes cantidades de dinero en el desarrollo de nuevos productos. La ciencia de los biomateriales abarca elementos de la medicina, la biología, la química, la ingeniería de tejidos y la ciencia de los materiales.

Los biomateriales pueden provenir de la naturaleza o sintetizarse en el laboratorio utilizando una variedad de enfoques químicos que utilizan componentes metálicos o cerámicas. A menudo se utilizan y/o se adaptan para una aplicación médica y, por lo tanto, comprenden la totalidad o parte de una estructura viva o dispositivo biomédico que realiza, aumenta o reemplaza una función natural. Tales funciones pueden ser benignas, como si se usara para una válvula cardíaca, o puede ser bioactivas con una funcionalidad más interactiva, como los implantes de cadera recubiertos de hidroxiapatita. Los biomateriales también se utilizan todos los días en aplicaciones dentales, cirugía y administración de fármacos. Por ejemplo, Se puede colocar una construcción con productos farmacéuticos impregnados en el cuerpo, que permite la liberación prolongada de un fármaco durante un período de tiempo prolongado. Un biomaterial también puede ser un autoinjerto, aloinjerto o xenoinjerto utilizado como material de trasplante.

Los científicos de materiales están prestando cada vez más atención al proceso de cristalización inorgánica dentro de una matriz en gran parte orgánica de compuestos naturales. Este proceso generalmente tiene lugar a temperatura y presión ambiente. De manera interesante, los organismos vivos a través de los cuales se forman estos minerales cristalinos son capaces de producir consistentemente estructuras intrincadamente complejas. Comprender los procesos en los que los organismos vivos son capaces de regular el crecimiento de minerales cristalinos como la sílice podría conducir a importantes avances científicos y nuevas técnicas de síntesis de materiales compuestos a nanoescala o nanocompuestos.

Los biomateriales se utilizan en: reemplazos de articulaciones, placas óseas, cemento óseo, ligamentos y tendones artificiales, implantes dentales para la fijación de dientes, prótesis de vasos sanguíneos, válvulas cardíacas, dispositivos de reparación de la piel (tejido artificial), reemplazos cocleares, lentes de contacto, implantes de mama.

Los biomateriales deben ser compatibles con el cuerpo y, a menudo, existen problemas de biocompatibilidad que deben resolverse antes de que un producto pueda comercializarse y utilizarse en un entorno clínico. Debido a esto,

los biomateriales suelen estar sujetos a los mismos requisitos que los de las nuevas terapias farmacológicas.

Para el revestimiento y la producción de biomateriales, varios artículos han descrito el efecto deseado sobre el perfil de citocinas después de la inyección en el paciente. A continuación se muestra el resumen y la referencia a tres de

5 estos artículos:

El primer artículo describe que algunos pacientes alérgicos al níquel (Ni) desarrollan complicaciones después de una artroplastia que contiene Ni. En el tejido periimplantario de tales pacientes, los presentes inventores habían observado inflamación dominada por linfocitos junto con expresión de IFN-gamma e IL-17. OBJETIVOS: Determinar si la estimulación con Ni de las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de dichos pacientes conduciría a un patrón de citocinas diferente en comparación con los pacientes alérgicos al Ni con artroplastia sin síntomas. PACIENTES Y MÉTODOS: Basado en la historia y las pruebas de parche en 15 pacientes alérgicos al Ni (cinco sin implante, cinco con artroplastia sin síntomas, cinco con artroplastia complicada) y cinco individuos no alérgicos, la prueba de transformación de linfocitos (LTT) se realizó utilizando PBMC. En paralelo la respuesta *in vitro* de las citocinas al Ni se evaluó mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real

15 (RT-PCR).

RESULTADOS: Los 15 individuos alérgicos al Ni mostraron una mayor reactividad de LTT al Ni (media SI = 8,42 +/- 1,8) en comparación con el grupo de control no alérgico. La expresión predominante de IFN-gamma al Ni se encontró tanto en los cinco pacientes alérgicos sin artroplastia como en los cinco pacientes alérgicos con artroplastia asintomática. En cambio, en los cinco pacientes alérgicos al Ni con complicaciones relacionadas con la artroplastia, se observó una expresión de IL-17 significativa y predominante a Ni, pero no en los pacientes con artroplastia sin síntomas. CONCLUSIONES: La respuesta predominante de tipo IL-17 al Ni puede caracterizar a un subgrupo de pacientes alérgicos al Ni propensos a desarrollar hiperreactividad linfocítica periimplantaria. (Contact Dermatitis. julio de 2010;63(1):15-22. Nickel (Ni) allergic patients with complications to Ni containing joint replacement show preferential IL-17 type reactivity to Ni. Summer B, Paul C, Mazoochian F, Rau C, Thomsen M, Banke I, Gollwitzer H, Dietrich KA, Mayer-Wagner S, Ruzicka T, Thomas P. Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Alemania. Burkhard.Summer@med.uni-muenchen.de).

El segundo artículo dice que las citocinas, las quimiocinas y los factores de crecimiento se analizaron periódicamente durante ocho semanas a partir del fluido exudado de la herida que rodeaba los biomateriales implantados subcutáneamente dentro de las jaulas de malla de acero inoxidable. TNF-alfa, MCP-1, MI P-1 alfa, IL-2, IL-6, IL-1beta, VEGF, IL-4 e IL-10 se midieron a partir de muestras de exudado recogidas de jaulas que contenían muestras de polietileno (PE), poliuretano (PU) o cloruro de polivinilo de organoestaño (ot-PVC). Las jaulas vacías sirvieron como controles negativos y el lipopolisacárido (LPS) sirvió como control positivo. Las concentraciones de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento disminuyeron desde el momento de la implantación hasta las ocho semanas posteriores a la implantación, y hubo un aumento general en la producción de las citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento para jaulas que contienen material en comparación con jaulas vacías. Sin embargo, la producción de citocinas solo se vio afectada modestamente por las diferentes químicas de la superficie de los tres materiales poliméricos implantados. (Biomaterials. enero de 2009;30(2):160-8. Epub 11 de octubre de 2008. *In vivo* cytokine-associated responses to biomaterials. Schutte RJ, Xie L, Klitzman B, Reichert WM. Department of Biomedical Engineering, Universidad de Duke, Durham, NC 27708, EE.UU.)

El tercer artículo se propone dilucidar aún más la reacción de cuerpo extraño, la investigación de las citocinas en los sitios de implantación de biomateriales se llevó a cabo utilizando un inmunoensayo múltiple y ELISA. Las citocinas de activación de macrófagos (IL-1beta, IL-6 y TNFalfa), citocinas importantes para la fusión de macrófagos (IL-4 e IL-13), citocinas antiinflamatorias (IL-10 y TGFbeta), quimiocinas (GRO/KC, MCP-1) y la citocina IL-2 de activación de linfocitos T se cuantificaron en los sitios de implante de biomaterial. Las jaulas vacías (controles) o jaulas que contienen polímero biomédico sintético (Elasthane 80A (PEU), caucho de silicona (SR) o tereftalato de polietileno (PET) se implantaron por vía subcutánea en ratas Sprague-Dawley durante 4, 7 o 14 días, y se cuantificaron las citocinas en los sobrenadantes de exudado y la adhesión y fusión de la superficie de los macrófagos. La presencia de un implante de polímero no afectó los niveles de IL-1beta, TGFbeta y MCP-1 en comparación con el grupo de control. La IL-2 no se detectó prácticamente en ninguna de las muestras. Aunque los niveles de IL-4, IL-13, IL-10 y GRO/KC se vieron afectados por la implantación de polímeros, pero no depende de un polímero específico, IL-6 y TNFalfa fueron significativamente mayores en aquellos animales implantados con PEU y SR, materiales que no promueven la fusión. Los resultados indican que los perfiles de citocinas diferenciales dependientes del material son producidos por macrófagos adherentes a la superficie y células gigantes de cuerpo extraño *in vivo*. (J Biomed Mater Res A. abril de 2009;89(1): 152-9. Quantitative *in vivo* cytokine analysis at synthetic biomaterial implant sites. Rodriguez A, Meyerson H, Anderson JM. Department of Pathology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio 44106, EE.UU.)

60 Sumario de la invención

De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere a composiciones de péptidos inmunosupresores que provienen de virus de ARN con envoltura.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones de péptidos inmunosupresores derivados del péptido de fusión de virus de ARN con envoltura.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a composiciones de péptidos inmunosupresores derivados del
5 péptido de fusión del virus de la gripe.

En el cuarto aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende uno o más de dichos péptidos inmunosupresores, o parte de los mismos.

10 En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más péptidos inmunosupresores y que comprende además un vehículo o sal farmacéuticamente aceptable.

En un sexto aspecto, la presente invención se refiere al uso de composiciones de dichos péptidos inmunosupresores para el tratamiento de trastornos inflamatorios.

15 En un séptimo aspecto, la presente invención se refiere al uso de composiciones de dichos péptidos inmunosupresores para su uso para la protección de nanopartículas o biomateriales de reacciones adversas inmunitarias indeseables.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para producir una composición que comprende
20 péptidos inmunosupresores, comprendiendo dicho método las etapas de:

- a) proporcionar uno o más péptidos inmunosupresores
- b) opcionalmente reticular los péptidos inmunosupresores proporcionados en la etapa a),
- c) proporcionar opcionalmente un vehículo
- 25 d) proporcionar una sustancia
- e) mezclar los péptidos de la etapa a) u opcionalmente la etapa b) o la etapa c) con la sustancia de la etapa d.
- f) obtener la composición de la presente invención.

Según un aspecto adicional, la invención se refiere a un dominio inmunosupresor para su uso como un medicamento.
30

De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a un uso de un dominio inmunosupresor para la fabricación de un medicamento para la inmunosupresión.

Según un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para la preparación de una composición farmacéutica
35 que comprende las etapas de:

- a. Proporcionar uno o más péptidos inmunosupresores seleccionados de la Seqid 1 a la Seqid 287 y, opcionalmente, reticular dicho uno o más péptidos inmunosupresores;
- 40 b. Proporcionar opcionalmente un vehículo;
- c. Proporcionar una sustancia;
- d. Mezclar el uno o más péptidos proporcionados con cualquier vehículo de la etapa b opcional y el contenido de
45 la etapa d para obtener la composición farmacéutica.

Según un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que se puede obtener según la invención.

50 De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un dominio inmunosupresor como sustancia activa.

Según un aspecto adicional, la invención se refiere a un uso de la composición según la invención, para el tratamiento de una enfermedad mediante inyección intravenosa.

55 Según un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de la composición según la invención, para aumentar la vida media de nanopartículas o biomateriales *in vivo* en un paciente.

Según un aspecto adicional, la invención se refiere a una vacuna que comprende un dominio inmunosupresor
60 seleccionado entre la Seqid 275 a 287 contra PRRS.

De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a una vacuna contra el PRRS que comprende un dominio inmunosupresor mutado seleccionado entre la Seqid 275 a la Seqid 287, con la condición de que se hayan derogado las propiedades inmunosupresoras de dicho dominio.

De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a un péptido que tiene la secuencia de un dominio inmunosupresor según la invención.

- 5 De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere al uso de un péptido según la invención, dicho uso se selecciona entre cualquiera de los usos de dominios inmunosupresores de la invención.

De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a un método de tratamiento de una indicación seleccionada entre las indicaciones de la presente solicitud y las infecciones víricas de la Tabla 1 que comprenden la administración de
10 una cantidad eficaz de una entidad seleccionada entre los Dominios inmunosupresores de la invención, las composiciones de la invención y los péptidos de la invención.

Divulgación detallada

- 15 De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere a composiciones de uno o más péptidos inmunosupresores. Los polipéptidos inmunosupresores son polipéptidos que son capaces de suprimir una respuesta inmunitaria en animales, incluyendo seres humanos y otros animales como domésticos o agrícolas (gatos, perros, vacas, ovejas, caballos, cerdos, etc.) o especies de ensayo como el ratón, ratas, conejos y similares.
- 20 En una realización de la presente invención, los polipéptidos inmunosupresores son capaces de inhibir al menos un 5 % la proliferación de linfocitos T, al menos un 10 %, al menos un 20 %, tal como al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, tal como al menos un 60 %, tal como al menos un 70 % de inhibición de la proliferación de linfocitos T. En realizaciones particulares, los péptidos inmunosupresores de la presente invención son capaces de inhibir al menos el 75 % de la proliferación de linfocitos T, al menos un 80 %, tal como al menos un 85 %, al menos un
25 90 %, tal como al menos un 95 %, al menos un 97 %, tal como al menos un 99 %, inhibir al menos el 100 % de la proliferación de linfocitos T.

- Según otra realización de la presente invención, los polipéptidos inmunosupresores son capaces de suprimir la respuesta inmunitaria en un animal que padece una inflamación general de la piel según el modelo TPA, un modelo
30 de dermatitis de contacto irritante, tal como se describe en el presente documento a continuación. De acuerdo con la presente invención, los polipéptidos inmunosupresores de la presente invención son capaces de reducir el engrosamiento de la oreja en ratones expuestos a 12-miristato 13-acetato de forbol (TPA), el engrosamiento de las orejas se reduce en al menos un 5 %, tal como al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, tal como al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, tal como al menos un 40 %, al menos un 45 %, tal como al
35 menos un 50 %, al menos un 55 %, tal como al menos un 60 %, al menos un 65 %, tal como al menos un 70 %, al menos un 75 %, tal como al menos un 80 %, al menos un 85 % de reducción del engrosamiento de las orejas después de la prueba de TPA.

- Por tanto, la presente invención comprende uno o más péptidos inmunosupresores, tal como 2, por ejemplo 3, tal
40 como 4, tal como 5, por ejemplo 6, tal como 7, tal como 8, por ejemplo 9, tal como 10, tal como 11, por ejemplo 12, tal como 13, tal como 14, por ejemplo 15, tal como 16, tal como 17, por ejemplo 18, tal como 19, tal como 20 péptidos inmunosupresores.

- La presente invención puede comprender el mismo polipéptido inmunosupresor o las composiciones pueden
45 comprender diferentes polipéptidos inmunosupresores. En una realización de la presente invención, los polipéptidos inmunosupresores son monoméricos. En otra realización de la presente invención, los polipéptidos inmunosupresores son diméricos. En otra realización de la presente invención, los polipéptidos inmunosupresores son triméricos. En otra realización más de la presente invención, los polipéptidos inmunosupresores son multiméricos. Por lo tanto, según la presente invención, los polipéptidos inmunosupresores pueden ser monoméricos, diméricos homólogos, diméricos
50 heterólogos, triméricos homólogos, triméricos heterólogos, multiméricos homólogos y/o multiméricos heterólogos. En una realización preferida particular, los polipéptidos inmunosupresores de la presente invención son diméricos homólogos.

- Además, la presente invención puede comprender combinaciones de péptidos inmunosupresores diméricos, triméricos
55 y/o multiméricos. En una realización, la presente invención comprende péptidos diméricos homólogos en combinación con otros péptidos diméricos homólogos. En otra realización, la invención comprende péptidos diméricos homólogos en combinación con péptidos diméricos heterólogos. Las siguientes combinaciones de péptidos también están dentro del alcance de la presente invención: péptidos diméricos homólogos con triméricos homólogos, diméricos homólogos con triméricos heterólogos, diméricos heterólogos con triméricos homólogos, diméricos heterólogos con triméricos
60 heterólogos, diméricos homólogos con multiméricos homólogos, diméricos heterólogos con multiméricos homólogos, diméricos homólogos con multiméricos heterólogos, diméricos heterólogos con multiméricos heterólogos, triméricos homólogos con multiméricos homólogos, triméricos homólogos con multiméricos heterólogos, triméricos heterólogos con multiméricos homólogos y triméricos heterólogos con péptidos inmunosupresores multiméricos heterólogos.

En determinadas realizaciones de la presente invención, los polipéptidos inmunosupresores son dímeros homólogos, tal como dímeros homólogos formados por dos de los péptidos de la SEQ ID NO: 4, y/o dos de los péptidos con la SEQ ID NO: 119, y/o dos de los péptidos con la SEQ ID NO: 120, y/o dos de los péptidos con la SEQ ID NO: 121, y/o dos de los péptidos con la SEQ ID NO: 122, y/o dos de los péptidos con la SEQ ID NO: 123, y/o dos de los péptidos con la SEQ ID NO: 124, y/o dos de los péptidos con la SEQ ID NO: 125, y/o dos de los péptidos con la SEQ ID NO: 126. En una realización, los péptidos monoméricos se reticulan en un dímero reticulando los péptidos de N-terminal a N-terminal o de C-terminal a C-terminal. En una realización preferida, los péptidos están reticulados mediante un enlace disulfuro en donde los péptidos están reticulados de C-terminal a C-terminal.

- 10 En otras determinadas realizaciones de la presente invención, los polipéptidos inmunosupresores son dímeros heterólogos, tal como los dímeros heterólogos formados por dos péptidos en las siguientes combinaciones: la SEQ ID NO: 4 con la SEQ ID NO: 119; y/o la SEQ ID NO: 4 con la SEQ ID NO: 120, y/o la SEQ ID NO: 4 con la SEQ ID NO: 121, y/o la SEQ ID NO: 4 con la SEQ ID NO: 122, y/o la SEQ ID NO: 4 con la SEQ ID NO: 123, y/o la SEQ ID NO: 4 con la SEQ ID NO: 124, y/o la SEQ ID NO: 4 con la SEQ ID NO: 125, y/o la SEQ ID NO: 4 con la SEQ ID NO: 126 y/o
- 15 con una secuencia seleccionada de la SEQ ID NO: 119 a 126 con una secuencia seleccionada de la SEQ ID NO: 119 a 126.

En una realización, los péptidos monoméricos se reticulan en un dímero reticulando los péptidos de N-terminal a N-terminal o de C-terminal a C-terminal. En una realización preferida, los péptidos están reticulados mediante un enlace disulfuro en donde los péptidos están reticulados de C-terminal a C-terminal.

Los polipéptidos inmunosupresores de la presente invención pueden tener una longitud diferente. Sin embargo, se aprecia que el componente activo de los péptidos inmunosupresores tiene una longitud máxima de aproximadamente 100 aminoácidos, tal como aproximadamente 90 aminoácidos, por ejemplo unos 80 aminoácidos, tal como

25 aproximadamente 70 aminoácidos, tal como aproximadamente 60 aminoácidos, por ejemplo unos 50 aminoácidos, tal como 40 aminoácidos, por ejemplo aproximadamente 35 aminoácidos.

En realizaciones particulares, la longitud del componente activo de los péptidos inmunosupresores es de 35 aminoácidos, o 34, o 33, o 32, o 31, o 30, o 29, o 28, o 27, o 26, o 25 o 24, o 23, o 22, o 21, o 20, o 19, o 18, o 17, o

30 16, o 15, o 14, o 13, o 12, u 11, o 10, o 9, u 8, o 7, o 6, o 5, o 4 o 3 aminoácidos de longitud. Por lo tanto, los péptidos inmunosupresores de la presente invención tienen longitudes y secuencias de aminoácidos correspondientes a cualquiera de la SEQ ID NO:1 a la SEQ ID NO:287 como se enumera a continuación en el presente documento. Una característica especial de los péptidos inmunosupresores de la presente invención es que pueden contener un resto extra de cisteína (Cys o C), ya sea en el N-terminal o C-terminal del polipéptido. En una realización particular, el resto

35 de cisteína está ubicado en el extremo C-terminal de los péptidos. La presencia y función de este resto de cisteína es principalmente para reticular dos o más polipéptidos juntos, preferible a través de enlaces disulfuro, tal como se describe en el presente documento a continuación. Sin embargo, la función de la cisteína adicional puede ser distinta a la de reticulación. Por lo tanto, los péptidos inmunosupresores de la presente invención pueden tener secuencias de aminoácidos correspondientes a cualquiera de las SEQ ID: 1 a la SEQ ID: 287, y en donde los péptidos

40 inmunosupresores contienen además un resto de cisteína extra (Cys o C) en el extremo N-terminal o C-terminal del péptido.

Los péptidos inmunosupresores de la presente invención pueden ser una combinación de los péptidos correspondientes a la SEQ ID NO: 1 a la SEQ ID NO: 287. Por tanto, también comprenden una parte de uno de los

45 péptidos

Además, la presente invención también incluye polipéptidos, en donde uno o más restos de aminoácidos están modificados, en donde dicha una o más modificaciones se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en la derivatización química *in vivo* o *in vitro*, tal como, pero sin limitación, acetilación o carboxilación, glucosilación, tal como

50 la glucosilación resultante de la exposición del polipéptido a enzimas que afectan a la glucosilación, por ejemplo, enzimas glucosilantes o desglucosilantes de mamíferos, fosforilación, tal como la modificación de restos de aminoácidos que da como resultado restos de aminoácidos fosforilados, por ejemplo fosfotirosina, fosfoserina y fosfotreonina. El polipéptido según la invención puede comprender uno o más aminoácidos seleccionados independientemente del grupo que consiste en L-aminoácidos naturales, D-aminoácidos naturales, así como

55 aminoácidos no naturales sintéticos. Uno o más restos de aminoácidos del polipéptido de la presente invención se modifican para mejorar preferentemente la resistencia a la degradación proteolítica y la estabilidad o para optimizar las propiedades de solubilidad o para hacer que el polipéptido sea más adecuado como agente terapéutico. La invención también se refiere a polipéptidos de la invención en los que se introducen grupos bloqueantes para proteger y/o estabilizar los extremos N-terminal y/o C-terminal del polipéptido de una degradación indeseable. Dichos grupos

60 de bloqueo pueden seleccionarse del grupo que comprende, pero no se limita a, grupos alquilo ramificados o no ramificados y grupos acilo, tales como los grupos formilo y acetilo, así como sus formas sustituidas, tales como acetamidometilo. La invención también se refiere a lo siguiente: Los polipéptidos según la presente invención, en donde el uno o más grupos bloqueantes se seleccionan de grupos bloqueantes N-terminales que comprenden análogos desamino de aminoácidos, que se acoplan al extremo N-terminal del péptido o se usan en lugar del resto de

aminoácido N-terminal. El polipéptido según la presente invención, pero sin limitación, en donde uno o más grupos de bloqueo se seleccionan de grupos de bloqueo C-terminal en donde el grupo carboxilo del C-terminal está incorporado o no, tal como ésteres, cetonas y amidas, así como análogos de aminoácidos descarboxilados. El polipéptido según la presente invención, en donde el uno o más grupos de bloqueo se seleccionan de grupos de bloqueo C-terminales que comprenden grupos alquilo formadores de éster o cetona, tales como grupos alquilo menores (C1 a C6), por ejemplo metilo, etilo y propilo y grupos amino formadores de amida, tales como aminas primarias (-NH₂) y grupos mono y dialquilamino, tal como metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, y similares. El polipéptido según la presente invención, en donde el grupo o los grupos amino libres en el extremo N-terminal y el grupo o los grupos carboxilo libres en los extremos pueden eliminarse por completo del polipéptido para producir formas desamino y descarboxiladas del mismo sin afectar significativamente a la actividad biológica del polipéptido. Las propiedades mejoradas se pueden lograr, por ejemplo, mediante protección química, es decir, haciendo reaccionar las proteínas y péptidos de la presente invención con grupos químicos protectores, o mediante la incorporación de aminoácidos no naturales, por ejemplo, D-aminoácidos, con el resultado de prolongar la vida media de las proteínas y péptidos de la presente invención.

Reticulación

Los polipéptidos inmunosupresores de la presente invención se usan adecuadamente solos, pero preferentemente están acoplados a otro material o reticulado consigo mismo para aumentar su actividad biológica o inmunológica, particularmente si el polipéptido es relativamente corto, o para lograr ciertas propiedades en el material que se acopla. En un aspecto específico de la presente invención, cualquiera o todos los polipéptidos inmunosupresores pueden reticularse para aumentar su actividad, para facilitar su administración *in vivo* y/o hacer que los polipéptidos sean resistentes a la hidrólisis y/o a la proteólisis. El polipéptido reticulado puede formarse *in situ* permitiendo que los monómeros se oxiden (por ejemplo, para enlaces disulfuro) o puede sintetizarse utilizando un agente reticulante específico.

La reticulación entre las cadenas polipeptídicas puede ocurrir en cualquier extremo del polipéptido o en el medio del polipéptido, dependiendo de qué fin sea el más adecuado. Por ejemplo, si el N-terminal o el C-terminal de los polipéptidos comprende restos de cisteína, estos se reticulan preferentemente uniéndolos a otro resto de cisteína en otro polipéptido homólogo o heterólogo de la presente invención, formando así un enlace disulfuro. Preferentemente, los polipéptidos inmunosupresores de la presente invención están reticulados por enlaces disulfuro en el C-terminal.

Las cadenas de polipéptidos se pueden polimerizar mediante agentes de reticulación, ya sea directa o indirectamente a través de polímeros multifuncionales. Se pueden reticular dos polipéptidos en sus extremos C-terminal o N-terminal utilizando un agente de reticulación multifuncional. El agente se usa para reticular los grupos amino o carboxilo terminales. Generalmente, ambos grupos carboxilo terminales o ambos grupos amino terminales están reticulados entre sí, aunque mediante la selección del agente de reticulación apropiado, el grupo alfa amino de un polipéptido se reticula con el grupo carboxilo terminal del otro polipéptido. Preferentemente, los polipéptidos están sustituidos en sus extremos C-terminales con cisteína. En condiciones bien conocidas en la técnica, se puede formar un enlace disulfuro entre las cisteínas terminales, reticulando así las cadenas polipeptídicas.

Los sitios de reticulación adicionales en los polipéptidos, incluyen los grupos amino épsilon que se encuentran en los restos de lisina, así como los grupos amino, imino, carboxilo, sulfhidrilo e hidroxilo ubicados en las cadenas laterales de los restos internos de los péptidos. Se obtiene la reticulación a través de agentes reticulantes añadidos externamente, por ejemplo, utilizando cualquiera de una serie de reactivos familiares para los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante tratamiento con carbodiimida de los polipéptidos. Otros ejemplos no limitantes de agentes de reticulación multifuncionales adecuados incluyen 1,1-bis(diazoacetil)-2-feniletano; glutaraldehído; ésteres de N-hidroxisuccinimida tales como ésteres con ácido 4-azidosalicílico; imidoésteres homobifuncionales que incluyen ésteres de disuccinimidilo tales como 3,3'-ditiobis (succinimidilpropionato) y dihidrocloruro de adipimidato de dimetilo, maleimidas bifuncionales tales como bis-N-maleimidol,8-octano; suberato de disuccinimidilo y bis(sulfosuccinimidilo) suberato.

Los reactivos de reticulación heterobifuncionales incluyen aquellos con un resto N-hidroxisuccinimida en un extremo y un grupo maleimido en el otro extremo; succinimidil 4-(Nmaleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato (SMCC), sulfo-SMCC, m-maleimidobenzoil-N-hidroxisuccinimida éster (MBS); sulfo-MBS; succinimidil 4-(pmaleimidofenil)butirato (SMPB); sulfo-SMPB; N-succinimidil(4-iodoacetil)aminobenzoato (SIAB); sulfo-SIAB; clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC); y N-hidroxisulfosuccinimida. Los agentes reticulantes tales como metil-3-[(p-azido-fenil)ditio]propioimidato producen intermedios fotoactivables que son capaces de formar reticulaciones en presencia de luz. Si fuera necesario, los restos sensibles tales como las cadenas laterales del grupo diargininilo se protegen durante la reticulación y los grupos protectores se eliminan posteriormente.

Los polímeros capaces de múltiples reticulaciones múltiples sirven como agentes de reticulación indirecta. Por ejemplo, se pueden usar carbohidratos activados con bromuro de cianógeno para reticular los péptidos del presente documento. La reticulación con grupos amino de los péptidos se logra mediante químicas conocidas basadas en cloruro eyanúrico, carbonil diimidazol, grupos reactivos con aldehído (alcóxido de PEG más acetal dietílico de

bromoacetaldehído; PEG más DMSO y anhídrido acético, o cloruro de PEG más el fenóxido de 4-hidroxibenzaldehído). También son útiles los ésteres activos de succinimidilo, PEG ditiocarbonato activado y PEG activado con 2,4,5-triclorofenilcloroformiato o pnitrofenilcloroformiato. Los grupos carboxilo se derivatizan acoplando PEG-amina usando carbodiimida.

5

Formas de administración, formulaciones y regímenes de dosificación

Las composiciones farmacéuticas que contienen una composición de la presente invención pueden prepararse mediante técnicas convencionales, por ejemplo como se describe en Remington: The Science and Practice of
10 Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19.^a edición, Easton, Pa. Las composiciones pueden aparecer en formas convencionales, por ejemplo, suspensiones o aplicaciones tópicas como una solución, gel, crema, loción, loción agitada, pomada, espuma, champú, máscara o formas similares. Pero también se pueden usar parches, gasas y vendas y similares para la aplicación tópica de la composición de la presente invención.

15 Si bien es posible que las composiciones o sales de la presente invención se administren como producto químico en bruto, se prefiere presentarlos en forma de formulación farmacéutica. En consecuencia, la presente invención proporciona además una formulación farmacéutica, para aplicación medicinal, que comprende una composición de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como se define en el presente documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable por lo tanto.

20

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender las composiciones de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable o una forma cristalina de las mismas como componente activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos, semisólidos o líquidos. Las emulsiones se pueden preparar en
25 soluciones en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes como lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica. Las soluciones acuosas pueden prepararse suspendiendo o mezclando el componente activo en agua y añadiendo colorantes adecuados, aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros
30 agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen suspensiones y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, estabilizantes, tampones, dispersantes artificiales y naturales, espesantes y similares.

Las composiciones de la presente invención pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo, soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de vehículos oleosos
35 o no acuosos, diluyentes, disolventes o excipientes incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización a partir de una solución para su constitución antes de su uso con
40 un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos.

Los aceites útiles en las formulaciones incluyen petróleo, aceites animales, vegetales o sintéticos. Los ejemplos específicos de aceites útiles en tales formulaciones incluyen cacahuete, soja, sésamo, semilla de algodón, maíz, oliva, vaselina y mineral. Los ácidos grasos adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico. El etil oleato y el isopropil miristato son ejemplos de ésteres de ácidos grasos
45 adecuados.

Los jabones adecuados para su uso en formulaciones incluyen metales alcalino grasos, amonio y sales de trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio y haluros de alquil piridinio; (b) detergentes aniónicos, tales como, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, alquilo, olefina, éter y monoglicéridos sulfatos y sulfosuccinatos, (c) detergentes no iónicos tales
50 como, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de polioxietilenopolipropileno, (d) detergentes anfotéricos tales como, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquil-imidazolina, y (e) mezclas de los mismos.

55 Las formulaciones contendrán típicamente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 25 % en peso del principio activo en solución. Se pueden usarse conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, tales composiciones pueden contener uno más tensioactivos no iónicos que tengan un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB, del inglés *hydrophile-lipophile balance*) preferentemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tales formulaciones variará típicamente de aproximadamente un
60 5 a aproximadamente un 15 % en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán, tales como monooleato de sorbitán y aductos de óxido de etileno con una base hidrófoba, formado por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol. Las formulaciones parenterales pueden presentarse en envases sellados unidos o multidosis, tales como ampollas y viales y pueden conservarse en estado criodesecado (liofilizado), que requiere únicamente la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, inmediatamente antes

de su uso.

Sales farmacéuticamente aceptables

- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables de las presentes composiciones, cuando se pueden preparar, también están destinadas a estar cubiertas por la presente invención. Estas sales serán las que sean aceptables en su aplicación a un uso farmacéutico. Con eso se quiere decir que la sal conservará la actividad biológica de la composición original y que la sal no tendrá efectos adversos o perjudiciales en su aplicación y uso en el tratamiento de enfermedades.
- 10 Las sales farmacéuticamente aceptables se preparan de manera convencional. Si la composición original es una base, se trata con un exceso de un ácido orgánico o inorgánico en un disolvente adecuado. Si la composición original es un ácido, se trata con una base inorgánica u orgánica en un disolvente adecuado.

- Las composiciones de la invención pueden administrarse en forma de una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo de las mismas, de manera concurrente, simultáneamente, o junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, especialmente y preferentemente en forma de una composición farmacéutica del mismo, ya sea por vía oral, vía rectal o parenteral (incluida la subcutánea), en una cantidad eficaz.
- 15

- Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables para su uso en la presente composición farmacéutica de la invención incluyen las derivadas de ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico y ácidos orgánicos, tales como tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico, ácidos p-toluenosulfónicos y arilsulfónico, por ejemplo.
- 20

Usos de composiciones que contienen dichos péptidos inmunosupresores

- 25 La presente invención comprende en una realización una composición y/o composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la prevención y/o la mejora de trastornos inflamatorios. A continuación se muestra una lista no limitante de los trastornos inflamatorios en los que las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar, prevenir o mejorar. Las composiciones de la presente invención pueden estar dirigidas al tratamiento, la prevención o la mejora de otros trastornos inflamatorios distintos de los enumerados a continuación en el presente documento. Por tanto, la lista siguiente puede considerarse como los trastornos inflamatorios que, en realizaciones preferidas, son afecciones diana para las composiciones de la presente invención.
- 30

- Los presentes inventores anticiparon que los péptidos inmunosupresores desvelados en la presente solicitud serán ventajosos para el tratamiento de muchos otros tipos de trastornos inflamatorios en los que es deseable una reducción de las respuestas antiinflamatorias en el paciente. Esto es especialmente válido para enfermedades/aplicaciones donde una reducción en el nivel de citocinas como TNF α , IL-17, IL-6. Especialmente para enfermedades/aplicaciones como artritis, asma, enfermedades autoinmunes, síndrome séptico, enfermedad inflamatoria intestinal, recubrimiento de biomateriales y nanopartículas donde se ha documentado como deseable una reducción de una o varias de estas citocinas.
- 35
- 40

- A continuación se describen con más detalle varios de tales trastornos inflamatorios en los que se requiere una respuesta inmunogénica reducida. La descripción de enfermedades relevantes solo debe considerarse como ejemplos, ya que muchas más enfermedades podrían tratarse con estos péptidos inmunosupresores. También se incluye el uso de estos péptidos inmunosupresores para el recubrimiento de nanopartículas y biomateriales ya que también se desea una respuesta inmunogénica reducida en estos casos para prolongar la vida media de estos materiales, aumentar la biocompatibilidad o disminuir las reacciones a cuerpos extraños.
- 45

Síndrome séptico

- 50 El síndrome séptico es una afección médica potencialmente mortal caracterizada por un estado inflamatorio de todo el cuerpo (llamado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SIRS) que se desencadena por una infección. El cuerpo puede desarrollar esta respuesta inflamatoria por parte del sistema inmunitario a los microbios en la sangre, orina, pulmones, piel u otros tejidos. Un término común para el síndrome séptico es envenenamiento de la sangre, también se utiliza para describir la septicemia. El síndrome séptico grave es la respuesta inflamatoria sistémica, la infección y la presencia de disfunción orgánica.
- 55

- El síndrome séptico grave generalmente se trata en la unidad de cuidados intensivos con líquidos intravenosos y antibióticos. Si la reposición de líquidos no es suficiente para mantener la presión arterial, se pueden utilizar medicamentos vasopresores específicos. Es posible que se necesite ventilación mecánica y diálisis para apoyar la función de los pulmones y los riñones, respectivamente. Para guiar la terapia, se puede colocar un catéter venoso central y un catéter arterial; también se puede utilizar la medición de otras variables hemodinámicas (como el gasto cardíaco, la saturación de oxígeno venoso mixto o la variación del volumen sistólico). Los pacientes con síndrome séptico requieren medidas preventivas para la trombosis venosa profunda, úlceras por estrés y úlceras por presión, a
- 60

menos que otras condiciones lo impidan. Algunos pacientes pueden beneficiarse de un control estricto de los niveles de azúcar en sangre con insulina (dirigida a la hiperglucemia de estrés). El uso de corticoesteroides (dosis bajas o de otro tipo) es controvertido. No se ha descubierto que la drotrecogina alfa activada (proteína C recombinante) sea útil y recientemente se ha retirado de la venta.

- 5 Además de los síntomas relacionados con la infección que provoca, el síndrome séptico se caracteriza por la presencia de inflamación aguda presente en todo el cuerpo, y está, por tanto, frecuentemente asociado con fiebre y recuento elevado de glóbulos blancos (leucocitosis) o recuento bajo de glóbulos blancos (leucopenia) y temperatura más baja que la media, y vómitos. El concepto moderno de síndrome séptico es que la respuesta inmunitaria del hospedador a la infección causa la mayoría de los síntomas del síndrome séptico, dando como resultado consecuencias hemodinámicas y daño a los órganos. Esta respuesta del hospedador se ha denominado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y se caracteriza por una frecuencia cardíaca elevada (por encima de 90 latidos por minuto), frecuencia respiratoria alta (por encima de 20 respiraciones por minuto o una presión parcial de dióxido de carbono en la sangre de menos de 32), recuento anómalo de glóbulos blancos (por encima de 12.000, menos de 4.000, o más del 10 % de formas de banda) y temperatura corporal elevada o baja, es decir, por debajo de 36 °C (96,8 °F) o por encima de 38 °C (100,4 °F). La sepsis se diferencia del SIRS por la presencia de un patógeno conocido o sospechado. Por ejemplo, SIRS y un hemocultivo positivo para un patógeno indican la presencia de síndrome séptico. Sin embargo, en muchos casos de síndrome séptico no se identifica ningún patógeno específico.
- 10 Esta respuesta inmunitaria provoca una activación generalizada de proteínas de fase aguda, afectando al sistema del complemento y las vías de coagulación, que luego causan daño a la vasculatura así como a los órganos. A continuación, también se activan diversos sistemas neuroendocrinos contrarreguladores, agravando a menudo el problema. Incluso con un tratamiento inmediato y agresivo, esto puede progresar a un síndrome de disfunción multiorgánica y eventualmente a la muerte.
- 25 El término "aminoácido" y "secuencia de aminoácidos" se refieren a un oligopéptido, péptido, polipéptido o secuencia de proteína, o un fragmento de cualquiera de estos, y a moléculas naturales o sintéticas. Cuando se cita "secuencia de aminoácidos" para referirse a una secuencia de una molécula de proteína de origen natural, "secuencia de aminoácidos" y términos similares no pretenden limitar la secuencia de aminoácidos a la secuencia de aminoácidos natural completa asociada con la molécula de proteína mencionada. Por lo tanto, el término "aminoácido" comprende cualquier ácido aminocarboxílico sintético o natural, incluyendo cualquier aminoácido que se encuentre en péptidos y polipéptidos incluyendo proteínas y enzimas sintetizadas *in vivo* incluyendo así modificaciones de los aminoácidos. El término aminoácido se usa en el presente documento como sinónimo de la expresión "resto de aminoácido" que pretende abarcar los aminoácidos, como se ha indicado, que han reaccionado con al menos otra especie, tal como 2, por ejemplo 3, tal como más de otras 3 especies. El término genérico aminoácido comprende aminoácidos tanto
- 35 naturales como no naturales, cualquiera de los cuales puede estar en forma isomérica "D" o "L".

Símbolo de una letra	Símbolo de tres letras	Aminoácido (nombre trivial)
A	Ala	alanina
B	Asx	ácido aspártico o asparagina
C	Cys	cisteína
D	Asp	ácido aspártico
E	Glu	ácido glutámico
F	Phe	fenilalanina
G	Gly	glicina
H	His	histidina
I	Ile	isoleucina
K	Lys	lisina
L	Leu	leucina
M	Met	metionina
N	Asn	asparagina
P	Pro	prolina
Q	Gln	glutamina
R	Arg	arginina
S	Ser	serina
T	Thr	treonina

(continuación)

Símbolo de una letra	Símbolo de tres letras	Aminoácido (nombre trivial)
U*	Sec	selenocisteína
V	Val	valina
W	Trp	triptófano
X	Xaa	desconocido u otro aminoácido, es decir, X puede ser cualquiera de los aminoácidos convencionales.

Y	Tyr	Tirosina
Z	Glx	ácido glutámico o glutamina (o sustancias como ácido 4-carboxiglutámico y 5-oxoprolina que producen ácido glutámico en la hidrólisis ácida de péptidos)

El término "polipéptido" se refiere a un péptido que tiene al menos dos, y preferentemente más de dos aminoácidos. "Polipéptido monomérico" se refiere a un polipéptido que es un monómero en oposición a un dímero, trímero o polímero en el sentido de que el polipéptido monomérico no está reticulado o unido de otro modo a otra cadena polipeptídica.

5 Por tanto, el término "dímero" se refiere a un resto en el que dos polipéptidos monoméricos están reticulados entre sí. De la misma manera, un polipéptido trimérico se refiere a un resto en el que tres polipéptidos monoméricos están reticulados entre sí, mientras que el término "polímero" o "multímero" se refiere a un resto en el que al menos dos polipéptidos, y preferentemente más de tres polipéptidos, están reticulados entre sí.

10 La expresión "reticulante" o "resto reticulante" se refiere a un resto enlazante conferido por un agente reticulante externo usado para reticular un polipéptido con uno o más polipéptidos como se describe con más detalle en el presente documento a continuación.

El término "homología" se refiere a la similitud de secuencia o, indistintamente, identidad de secuencia, entre dos o
15 más secuencias de polinucleótidos o dos o más secuencias de polipéptidos.

Las expresiones "porcentaje de identidad" y "% de identidad", aplicado a secuencias de polipéptidos, se refieren al porcentaje de coincidencias de restos entre al menos dos secuencias de polipéptidos alineadas usando un algoritmo estandarizado. Los métodos de alineación de secuencias de polipéptidos son bien conocidos. Algunos métodos de
20 alineación tienen en cuenta las sustituciones conservativas de aminoácidos. Tales sustituciones conservativas, explicadas con más detalle anteriormente, generalmente conservan la carga y la hidrofobicidad en el sitio de sustitución, conservando así la estructura (y por tanto la función) del polipéptido.

El "porcentaje de identidad" se puede medir a lo largo de una secuencia polipeptídica definida completa, por ejemplo,
25 tal como se define por un número de la SEQ ID particular, o puede medirse en una longitud más corta, por ejemplo, sobre la longitud de un fragmento tomado de una secuencia polipeptídica mayor definida, por ejemplo, un fragmento de al menos 6, al menos 8, al menos 10, al menos 15, al menos 20, al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 70 o al menos 150 restos contiguos. Dichas longitudes son solo a modo de ejemplo, y se entiende que cualquier longitud de fragmento respaldada por las secuencias que se muestran en el presente documento, en las tablas, las
30 figuras o el Listado de secuencias, puede usarse para describir una longitud sobre la cual se puede medir el porcentaje de identidad.

El término "vehículo" se refiere a un compuesto que se conjuga con el polipéptido o polipéptidos para aumentar el número de polipéptidos, para aumentar la actividad o el efecto inmunosupresor del polipéptido o de los polipéptidos,
35 para conferir estabilidad a las moléculas, para aumentar la actividad biológica de los péptidos, o para aumentar su vida media en suero. El "vehículo" puede ser un vehículo proteico o un vehículo no proteico. Los ejemplos no limitantes de vehículos no proteicos incluyen liposomas, micelas, nanopartículas poliméricas y diaminoetano. El liposoma puede comprender glucosaminoglicano hialuronano (HA) y/o PEG. En una realización, el vehículo es un inmunoliposoma. Otros vehículos incluyen protaminas o polisacáridos, por ejemplo, aminodextrano o quitosano. Los ejemplos no
40 limitantes de vehículos proteicos incluyen, hemocianina de lapa californiana, proteínas séricas como transferrina, seroalbúmina bovina, seroalbúmina humana, mioglobina de ballena, ovoalbúmina, inmunoglobulinas, lisozima, anhidrasa carbónica u hormonas, tales como insulina. En otras realizaciones de la presente invención, el vehículo puede ser un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como se describe a continuación en el presente documento. Los péptidos inmunosupresores de la presente invención se pueden acoplar al vehículo mediante reticulación tal como
45 se describe más adelante en el presente documento.

Las expresiones "modificación de proteínas", "estabilidad de proteínas" y "estabilidad de péptidos" se utilizan para describir el estado de las proteínas y péptidos inmunosupresores, en particular, el estado en el que dichas proteínas y/o péptidos son más resistentes a la degradación y/o tienen mayores propiedades hacia la hidrólisis y/o la proteólisis.
50 En particular, la estabilidad proteolítica se refiere a la resistencia a la acción de las enzimas proteolíticas, también conocidas como proteasas, es decir, enzimas que catalizan la hidrólisis del enlace amida/péptido de la proteína o péptido. Además, la presente invención también incluye polipéptidos, en donde uno o más restos de aminoácidos están modificados, en donde dicha una o más modificaciones se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en la derivatización química *in vivo* o *in vitro*, tal como, pero sin limitación, acetilación o carboxilación, glucosilación,
55 tal como la glucosilación resultante de la exposición del polipéptido a enzimas que afectan a la glucosilación, por ejemplo, enzimas glucosilantes o desglucosilantes de mamíferos, fosforilación, tal como la modificación de restos de aminoácidos que da como resultado restos de aminoácidos fosforilados, por ejemplo fosfotirosina, fosfoserina y fosfotreonina. El polipéptido según la invención puede comprender uno o más aminoácidos seleccionados independientemente del grupo que consiste en L-aminoácidos naturales, D-aminoácidos naturales, así como
60 aminoácidos no naturales sintéticos. Uno o más restos de aminoácidos del polipéptido de la presente invención se modifican para mejorar preferentemente la resistencia a la degradación proteolítica y la estabilidad o para optimizar

las propiedades de solubilidad o para hacer que el polipéptido sea más adecuado como agente terapéutico. La invención también se refiere a polipéptidos de la invención en los que se introducen grupos bloqueantes para proteger y/o estabilizar los extremos N-terminal y/o C-terminal del polipéptido de una degradación indeseable. Dichos grupos de bloqueo pueden seleccionarse del grupo que comprende, pero no se limita a, grupos alquilo ramificados o no ramificados y grupos acilo, tales como los grupos formilo y acetilo, así como sus formas sustituidas, tales como acetamidometilo. La invención también se refiere a lo siguiente: Los polipéptidos según la presente invención, en donde el uno o más grupos bloqueantes se seleccionan de grupos bloqueantes N-terminales que comprenden análogos desamino de aminoácidos, que se acoplan al extremo N-terminal del péptido o se usan en lugar del resto de aminoácido N-terminal. El polipéptido según la presente invención, pero sin limitación, en donde uno o más grupos de bloqueo se seleccionan de grupos de bloqueo C-terminal en donde el grupo carboxilo del C-terminal está incorporado o no, tal como ésteres, cetonas y amidas, así como análogos de aminoácidos descarboxilados. El polipéptido según la presente invención, en donde el uno o más grupos de bloqueo se seleccionan de grupos de bloqueo C-terminales que comprenden grupos alquilo formadores de éster o cetona, tales como grupos alquilo menores (C1 a C6), por ejemplo metilo, etilo y propilo, y grupos amino formadores de amida, tales como aminas primarias (-NH₂) y grupos mono y dialquilamino, tal como metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, y similares. El polipéptido según la presente invención, en donde el grupo o los grupos amino libres en el extremo N-terminal y el grupo o los grupos carboxilo libres en los extremos pueden eliminarse por completo del polipéptido para producir formas desamino y descarboxiladas del mismo sin afectar significativamente a la actividad biológica del polipéptido. Las propiedades mejoradas se pueden lograr, por ejemplo, mediante protección química, es decir, haciendo reaccionar las proteínas y péptidos de la presente invención con grupos químicos protectores, o mediante la incorporación de aminoácidos no naturales, por ejemplo, D-aminoácidos, con el resultado de prolongar la vida media de las proteínas y péptidos de la presente invención.

La expresión "promotor de la penetración" o "potenciador de la penetración", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que facilitan el suministro de los péptidos inmunosupresores de la presente invención al sitio de acción diana. En particular, el término se refiere al suministro transcutáneo de péptidos inmunosupresores. La aplicación tópica simple de la presente invención puede no siempre producir un resultado adecuado, ya que la capa más externa de la piel proporciona una excelente barrera contra el entorno externo. Si bien los potenciadores de una sola penetración pueden ayudar a la administración tópica, las combinaciones de varios potenciadores de la penetración pueden ser más eficaces. La cantidad de potenciador de la penetración que se puede usar en la invención varía de aproximadamente 1 a 100 por ciento, aunque se encuentra generalmente que se produce una mejora adecuada de la penetración en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 por ciento en peso de la formulación a administrar. Ejemplos no limitantes de potenciadores de la penetración son entidades que se encuentran dentro de los liposomas, transferosomas, niosomas y etosomas, pero también puede ser cualquiera de los muchos cientos de potenciadores químicos conocidos, de los cuales, sulfóxidos, azonas, pirrolidonas, ácidos grasos, terpenos y terpenoides, oxazolidinonas y urea son ejemplos no limitantes.

El término "inmunomodulación", tal como se usa en el presente documento, se refiere al proceso en el que se suprime una respuesta inmunitaria, parcial o completamente, o se desencadena o induce o mejora. Asimismo, la expresión "modulación del crecimiento", como se usa en el presente documento, se refiere al proceso en el que se suprime la proliferación celular, parcial o completamente, o cuando se induce, potencia o promueve la proliferación celular.

El término "sustancia", como se usa en cualquier lugar del presente documento, comprende cualquier forma de sustancia adecuada para comprender los polipéptidos inmunosupresores de la presente invención.

Los ejemplos no limitantes de tales sustancias son cremas, lociones, lociones agitadas, pomadas, geles, bálsamos, ungüentos, aceites, espumas, champús, pulverizadores, aerosoles, así como parches transdérmicos y vendajes.

El término "tratamiento", como se usa en cualquier lugar del presente documento comprende cualquier tipo de terapia, que pretende terminar, prevenir, mejorar y/o reducir la susceptibilidad a una afección clínica como se describe en el presente documento. En una realización preferida, el término tratamiento se relaciona con el tratamiento profiláctico, es decir, una terapia para reducir la susceptibilidad de una afección clínica, un trastorno o afección como se define en el presente documento.

Por lo tanto, "tratamiento", "tratar", y similares, como se usa en el presente documento, se refieren a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado, que cubra cualquier tratamiento de una afección o trastorno patológico en un mamífero, incluyendo un ser humano. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir completa o parcialmente un trastorno o síntoma del mismo y/o puede ser terapéutico en términos de una curación parcial o completa para un trastorno y/o un efecto adverso atribuible al trastorno. Es decir, "tratamiento" incluye (1) prevenir que el trastorno se produzca o se repita en un sujeto, (2) inhibir el trastorno, tal como detener su desarrollo, (3) detener o terminar el trastorno o al menos los síntomas asociados con el mismo, de modo que el huésped ya no sufre el trastorno o sus síntomas, tal como causar la regresión del trastorno o sus síntomas, por ejemplo, restaurando o reparando una función perdida, faltante o defectuosa, o estimulando un proceso ineficaz, o (4) alivio, aliviar o mejorar el trastorno, o los síntomas asociados con el mismo, donde mejorar se usa en un sentido amplio para referirse a al menos una reducción

en la magnitud de un parámetro, tal como inflamación, dolor y/o inmunodeficiencia.

El término "animal" como se usa en este documento puede definirse para incluir seres humanos, animales domésticos o agrícolas (gatos, perros, vacas, ovejas, caballos, cerdos, etc.) o especies de ensayo como el ratón, ratas, conejos y similares. Así, los animales también pueden ser de origen bovino, equino, porcino, humano, ovino, caprino o cérvido.

De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere a un dominio inmunosupresor para su uso como un medicamento.

10 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, en donde dicho dominio es el péptido de fusión de una proteína de la envoltura.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, en donde dicho dominio es el péptido de fusión de un virus.

15 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, en donde dicho dominio es el péptido de fusión de un virus de ARN con envoltura.

20 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, en donde dicho dominio es de un virus.

Los inventores han identificado, entre otros, tres nuevos grupos de virus de ARN con envoltura con dominios inmunosupresores en su proteína de fusión:

25 1: Los inventores han identificado dominios inmunosupresores entre virus de ARN con envoltura con mecanismo de fusión de tipo II. Hasta el momento, no se han descrito dominios inmunosupresores para ningún virus de ARN con envoltura con un mecanismo de fusión de tipo II. Los inventores han identificado dominios inmunosupresores en dos posiciones en dos grupos diferentes de virus:

30 i. Colocalización con el péptido de fusión ejemplificado por la identificación de un dominio inmunosupresor común en el péptido de fusión de Flavivirus (virus del dengue, virus del Nilo occidental, etc.), y

ii. En la hélice alfa hidrófoba de N-terminal del dominio transmembrana en la proteína de fusión ejemplificada por el hallazgo de un dominio inmunosupresor en dichas hélices de todos los flaviridae, por ejemplo, el virus de la hepatitis C, dengue, nilo occidental, etc.

35

2: Los inventores han identificado dominios inmunosupresores en la proteína de fusión entre virus de ARN con envoltura con mecanismo de fusión de tipo I (excluyendo lentivirus, retrovirus y filovirus). Esta posición se colocaliza con el péptido de fusión de dicha proteína de fusión como se demuestra mediante la identificación de un dominio inmunosupresor común en el péptido de fusión de todos los tipos de gripe A y B.

40 3: Los inventores han identificado posibles dominios inmunosupresores ubicados en varias posiciones de virus de ARN con envoltura de tipo I (excluyendo lentivirus, retrovirus y filovirus) así como en virus de ARN con envoltura que presentan una proteína de fusión sin una estructura de fusión de tipo I ni de tipo II.

45 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, en donde dicho dominio es de un virus de la gripe.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, en donde dicho dominio proviene de un virus de ARN con envoltura.

50 La expresión "que proviene de un virus" significa que el dominio es sustancialmente idéntico al dominio inmunosupresor del virus, opcionalmente con mutaciones, inserciones o deleciones.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, con la condición de que dicho dominio inmunosupresor sea diferente de los dominios inmunosupresores que obedezcan a las condiciones de:

55

i) pertenecer a un virus seleccionado entre el grupo formado por gammaretrovirus, VIH y filovirus;

60 ii) estar ubicado en el enlazador entre las dos estructuras repetidas de la heptada justo en el extremo N-terminal del dominio transmembrana en la proteína de fusión; y

iii) incluir al menos algunos de los primeros 22 aminoácidos ubicados en el extremo N-terminal del primer resto de cisteína de los dos restos de cisteína bien conservados, localizados entre 4 y 6 restos de aminoácidos entre sí y además localizados justo en el extremo N-terminal del dominio de extensión transmembrana de la proteína de

fusión.

Los dominios inmunosupresores del lentivirus, los retrovirus y los filovirus muestran una gran similitud estructural. Además, el dominio inmunosupresor de estos virus están todos ubicados en la misma posición en la estructura de la proteína de fusión, más precisamente en el enlazador entre las dos estructuras de repetición de la heptada justo N-terminal del dominio transmembrana en la proteína de fusión. Estas regiones de repetición de la heptada constituyen dos hélices alfa que juegan un papel crítico en el mecanismo activo de fusión de membranas por estas proteínas. Los dominios inmunosupresores pueden ubicarse en relación con dos restos de cisteína bien conservados que se encuentran en estas estructuras. Estos restos de cisteína están entre 4 y 6 restos de aminoácidos entre sí y, en muchos casos, se cree que forman puentes disulfuro que estabilizan las proteínas de fusión. Los dominios inmunosupresores en los tres casos incluyen al menos algunos de los primeros 22 aminoácidos que se encuentran en el extremo N-terminal del primer resto de cisteína.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, sujeto a la salvedad, que dicho dominio inmunosupresor es diferente de los dominios inmunosupresores que obedecen a las condiciones de:

- i) pertenecer a un virus seleccionado entre el grupo formado por gammaretrovirus, VIH y filovirus; y
- ii) estar ubicado en el enlazador entre las dos estructuras repetidas de la heptada justo en el extremo N-terminal del dominio transmembrana en la proteína de fusión.

En este contexto, los dominios inmunosupresores relevantes están todos ubicados en una estructura muy bien definida dentro de sus proteínas de fusión, en la curva en la repetición de la heptada justo en el extremo N-terminal de la estructura transmembrana en la proteína de fusión.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, en donde dicho dominio inmunosupresor es diferente de los dominios inmunosupresores de un virus seleccionado entre el grupo que consiste en gammaretrovirus, VIH y filovirus.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, en donde el dominio se selecciona entre las secuencias de la Tabla 1 o las secuencias de la seqid 1 a la seqid 287.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, en donde el dominio se puede obtener a partir de las secuencias de la Tabla 1 o las secuencias de la seqid 1 a la seqid 287, en al menos una mutación, delección o inserción.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, en donde el número total de mutaciones, delecciones o inserciones se selecciona entre 1, 2, 3 y 4.

El término "mutación" se utiliza con un número sobre este número de mutaciones puntuales, es decir, 3 mutaciones significan mutaciones de 3 puntos. El término "delección" se usa con un número sobre la delección de este número de aminoácidos, es decir, 2 delecciones significa la delección de 2 aminoácidos. El término "inserción" se usa con un número sobre la inserción de este número de aminoácidos, es decir, 1 inserción significa la inserción de 1 aminoácido.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, en donde el número total de mutaciones, delecciones o inserciones es más de 4.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, por lo que el dominio inmunosupresor obtenido tiene propiedades inmunosupresoras derogadas para su uso en una vacuna contra el síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS).

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor para su uso en un método de cirugía, profilaxis, terapia o de diagnóstico.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, en donde el dominio se selecciona entre el grupo que consiste en la seqid 4 y la seqid 119 a la seqid 126.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, en donde el dominio es homólogo a la seqid 4.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, que es un péptido monomérico.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, reticulado con al menos un péptido inmunosupresor adicional.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, conectado al menos a un péptido inmunosupresor adicional para formar un dímero.

- 5 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, en donde dicho dímero es homólogo y comprende al menos dos péptidos inmunosupresores con la SEQ ID NO. 4, que están reticulados por un enlace disulfuro, de N-terminal a N-terminal o de C-terminal a C-terminal.

- De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, en donde dicho dímero es
10 homólogo y comprende al menos dos péptidos inmunosupresores seleccionados de la SEQ ID NO. 119 a la seqid 126, que están reticulados por un enlace disulfuro, de N-terminal a N-terminal o de C-terminal a C-terminal.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, conectado al menos a un péptido inmunosupresor adicional para formar un dímero heterólogo.

- 15 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, conectado al menos a dos péptidos inmunosupresores adicionales para formar un multímero.

- De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, en donde dichos péptidos
20 inmunosupresores comprenden una o más modificaciones.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, en donde dichas modificaciones se seleccionan del grupo que consiste en derivatizaciones químicas, sustituciones de L-aminoácidos, sustituciones de D-aminoácidos, sustituciones de aminoácidos sintéticos, desaminaciones y descarboxilaciones.

- 25 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, en donde los péptidos o proteínas tienen una mayor resistencia contra la proteólisis en comparación con péptidos o proteínas que no comprenden dicha al menos una modificación.

- 30 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor o un péptido inmunosupresor según la invención, para su uso en diagnóstico y/o tratamiento y/o prevención y/o mejora de enfermedad.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, en donde el sujeto es un ser humano o un animal.

- 35 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor, para su uso en un órgano.

Se prevé que se pueda utilizar un ISD para tratar un órgano, por ejemplo, antes del trasplante.

- 40 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor para la inmunosupresión.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor para la preparación o el tratamiento de pacientes trasplantados.

- 45 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor para un uso que comprende el tratamiento y/o la prevención y/o la mejora de una enfermedad autoinmune o inflamatoria.

- De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor para un uso que comprende la profilaxis o el tratamiento de una afección seleccionada entre encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), enfermedad
50 de Addison, agammaglobulinemia, alopecia areata, esclerosis lateral amiotrófica, espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípido, síndrome antisyntetasa, alergia atópica, dermatitis atópica, anemia aplásica autoinmune, miocardiopatía autoinmune, enteropatía autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, neuropatía periférica autoinmune, pancreatitis autoinmune, síndrome poliendocrino autoinmunitario, dermatitis autoinmune por progesterona, púrpura
55 trombocitopénica autoinmune, urticaria autoinmune, uveítis autoinmune, enfermedad de Balo/esclerosis concéntrica de Balo, enfermedad de Behçet, enfermedad de Berger, encefalitis de Bickerstaff, síndrome de Blau, penfigoide ampolloso, cáncer, enfermedad de Castleman, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, osteomielitis multifocal recurrente crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial, síndrome de Cogan, enfermedad por crioaglutininas,
60 deficiencia del componente 2 del complemento, dermatitis de contacto, arteritis craneal, síndrome de CREST, enfermedad de Crohn, síndrome de Cushing, angiitis leucocitoclástica cutánea, enfermedad de Dego, enfermedad de Dercum, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, diabetes mellitus de tipo 1, esclerosis sistémica cutánea difusa, síndrome de Dressler, lupus inducido por fármacos, lupus eritematoso discoide, eccema, endometriosis, artritis relacionada con entesitis, fascitis eosinófila, gastroenteritis eosinofílica, epidermólisis ampollosa adquirida, eritema

nudoso, eritroblastosis fetal, crioglobulinemia mixta esencial, síndrome de Evan, fibrodisplasia osificante progresiva, alveolitis fibrosante, gastritis, penfigoide gastrointestinal, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), encefalopatía de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, púrpura de Henoch-Schonlein, herpes gestacional, hidradenitis supurativa, síndrome de Hughes-Stovin, hipogammaglobulinemia, enfermedades desmielinizantes inflamatorias idiopáticas, fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatía por IgA, miositis por cuerpos de inclusión, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, cistitis intersticial, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Kawasaki, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, liquen plano, liquen escleroso, enfermedad de IgA lineal (EAL), enfermedad de Lou Gehrig, hepatitis lupoide, lupus eritematoso, síndrome de Majeed, enfermedad de Meniere, poliangitis microscópica, síndrome de Miller-Fisher, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, morfea, enfermedad de Mucha-Habermann, esclerosis múltiple, miastenia grave, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica, neuromiotonía, penfigoide cicatricial ocular, síndrome de opsoclon-mioclono, tiroiditis de Ord, reumatismo palindrómico, PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunitarios asociados a *Streptococcus*), degeneración cerebelosa paraneoplásica, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonage-Turner, pars planitis, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, encefalomiелitis perivenosa, síndrome de POEMS, poliarteritis nodosa, polimialgia reumática, polimiositis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, neuropatía inflamatoria progresiva, psoriasis, artritis psoriásica, pioderma gangrenoso, aplasia pura de glóbulos rojos, encefalitis de Rasmussen, fenómeno de Raynaud, policondritis recidivante, síndrome de Reiter, síndrome de las piernas inquietas, fibrosis retroperitoneal, artritis reumatoide, fiebre reumática, sarcoidosis, esquizofrenia, síndrome de Schmidt, síndrome de Schnitzler, escleritis, esclerodermia, enfermedad del suero, síndrome de Sjögren, espondiloartropatía, enfermedad de Still, síndrome de la persona rígida, endocarditis bacteriana subaguda (EBS), síndrome de Susac, síndrome de Sweet, corea de Sydenham, oftalmia simpática, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, trombocitopenia, síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversa, colitis ulcerosa, enfermedad del tejido conjuntivo indiferenciado, espondiloartropatía indiferenciada, vasculitis por urticaria, vasculitis, vitíligo y granulomatosis de Wegener.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor para el tratamiento o la prevención de la inflamación aguda o crónica.

30 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor para el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con la inflamación.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor para el tratamiento o la prevención de un trastorno seleccionado entre acné vulgar, alergia, rinitis alérgica, asma, aterosclerosis, enfermedad autoinmune, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, glomerulonefritis, hipersensibilidades, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, artritis reumatoide, sarcoidosis, rechazo de trasplantes, vasculitis, cistitis intersticial, cáncer, depresión, miopatías y defectos leucocitarios. Estas afecciones son ejemplos de enfermedades o afecciones asociadas con la inflamación.

40 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor para un uso que comprende la profilaxis o el tratamiento del síndrome séptico.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor para un uso que comprende la profilaxis o el tratamiento del asma.

45 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al dominio inmunosupresor para un uso que comprende la profilaxis o el tratamiento de alergia.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de un dominio inmunosupresor para la fabricación de un medicamento para la inmunosupresión.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de un dominio inmunosupresor para la fabricación de un medicamento para la preparación o el tratamiento de pacientes trasplantados.

55 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de un dominio inmunosupresor para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de un dominio inmunosupresor para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una afección seleccionada entre encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, alopecia areata, esclerosis lateral amiotrófica, espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípido, síndrome antisintetasa, alergia atópica, dermatitis atópica, anemia aplásica autoinmune, miocardiopatía autoinmune, enteropatía autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, neuropatía periférica autoinmune, pancreatitis autoinmune, síndrome poliendocrino autoinmunitario, dermatitis autoinmune por

- progesterona, púrpura trombocitopénica autoinmune, urticaria autoinmune, uveítis autoinmune, enfermedad de Balo/esclerosis concéntrica de Balo, enfermedad de Behçet, enfermedad de Berger, encefalitis de Bickerstaff, síndrome de Blau, penfigoide ampolloso, cáncer, enfermedad de Castleman, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, osteomielitis multifocal recurrente crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial, síndrome de Cogan, enfermedad por crioglobulinas, deficiencia del componente 2 del complemento, dermatitis de contacto, arteritis craneal, síndrome de CREST, enfermedad de Crohn, síndrome de Cushing, angiitis leucocitoclástica cutánea, enfermedad de Dego, enfermedad de Dercum, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, diabetes mellitus de tipo 1, esclerosis sistémica cutánea difusa, síndrome de Dressler, lupus inducido por fármacos, lupus eritematoso discoide, eccema, endometriosis, artritis relacionada con entesitis, fascitis eosinófila, gastroenteritis eosinofílica, epidermólisis ampollosa adquirida, eritema nudoso, eritroblastosis fetal, crioglobulinemia mixta esencial, síndrome de Evan, fibrodisplasia osificante progresiva, alveolitis fibrosante, gastritis, penfigoide gastrointestinal, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), encefalopatía de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, púrpura de Henoch-Schonlein, herpes gestacional, hidradenitis supurativa, síndrome de Hughes-Stovin, hipogammaglobulinemia, enfermedades desmielinizantes inflamatorias idiopáticas, fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatía por IgA, miositis por cuerpos de inclusión, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, cistitis intersticial, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Kawasaki, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, liquen plano, liquen escleroso, enfermedad de IgA lineal (EAL), enfermedad de Lou Gehrig, hepatitis lupoide, lupus eritematoso, síndrome de Majeed, enfermedad de Meniere, poliangitis microscópica, síndrome de Miller-Fisher, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, morfea, enfermedad de Mucha-Habermann, esclerosis múltiple, miastenia grave, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica, neuromiotonía, penfigoide cicatricial ocular, síndrome de opsoclon-mioclono, tiroiditis de Ord, reumatismo palindrómico, PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunitarios asociados a *Streptococcus*), degeneración cerebelosa paraneoplásica, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonnage-Turner, pars planitis, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, encefalomielitis perivenosa, síndrome de POEMS, poliarteritis nodosa, polimialgia reumática, polimiositis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, neuropatía inflamatoria progresiva, psoriasis, artritis psoriásica, pioderma gangrenoso, aplasia pura de glóbulos rojos, encefalitis de Rasmussen, fenómeno de Raynaud, policondritis recidivante, síndrome de Reiter, síndrome de las piernas inquietas, fibrosis retroperitoneal, artritis reumatoide, fiebre reumática, sarcoidosis, esquizofrenia, síndrome de Schmidt, síndrome de Schnitzler, escleritis, esclerodermia, enfermedad del suero, síndrome de Sjögren, espondiloartropatía, enfermedad de Still, síndrome de la persona rígida, endocarditis bacteriana subaguda (EBS), síndrome de Susac, síndrome de Sweet, corea de Sydenham, oftalmía simpática, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, trombocitopenia, síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversa, colitis ulcerosa, enfermedad del tejido conjuntivo indiferenciado, espondiloartropatía indiferenciada, vasculitis por urticaria, vasculitis, vitíligo y granulomatosis de Wegener.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de un dominio inmunosupresor para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una afección seleccionada entre inflamación aguda o crónica.

- 40 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de un dominio inmunosupresor para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una afección asociada con la inflamación.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de un dominio inmunosupresor para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una condición seleccionada entre acné vulgar, alergia, rinitis alérgica, asma, aterosclerosis, enfermedad autoinmune, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, glomerulonefritis, hipersensibilidades, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, artritis reumatoide, sarcoidosis, rechazo de trasplantes, vasculitis, cistitis intersticial, cáncer, depresión, miopatías y defectos leucocitarios.

- 50 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de un dominio inmunosupresor para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento del síndrome séptico.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de un dominio inmunosupresor para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento del asma.

- 55 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de un dominio inmunosupresor para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de alergia.

- 60 De acuerdo con una realización, la invención se refiere a un método para la preparación de una composición farmacéutica que comprende las etapas de:

- a. Proporcionar uno o más péptidos inmunosupresores seleccionados de la Seqid 1 a la Seqid 287 y, opcionalmente, reticular dicho uno o más péptidos inmunosupresores;

b. Proporcionar opcionalmente un vehículo;

c. Proporcionar una sustancia;

- 5 d. Mezclar el uno o más péptidos proporcionados con cualquier vehículo de la etapa b opcional y el contenido de la etapa d para obtener la composición farmacéutica.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al método, en donde dicha sustancia de la etapa c se selecciona del grupo que consiste en cremas, lociones, lociones agitadas, pomadas, geles, bálsamos, ungüentos, aceites,
10 espumas, champús, pulverizadores, aerosoles, parches y vendajes transdérmicos.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que se puede obtener según la invención.

- 15 De acuerdo con una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un dominio inmunosupresor como sustancia activa.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a la composición farmacéutica, en donde dicho dominio inmunosupresor se selecciona entre los dominios inmunosupresores de la invención.

- 20 De acuerdo con una realización, la invención se refiere a la composición farmacéutica, que comprende además al menos un vehículo.

- 25 De acuerdo con una realización, la invención se refiere a la composición farmacéutica, en el que dicho al menos un vehículo es un vehículo no proteico y/o un vehículo proteico.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a un uso de la composición según la invención, para el tratamiento de una enfermedad mediante inyección intravenosa.

- 30 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de una composición de la invención para el tratamiento de una enfermedad mediante inyección directa en un sitio de inflamación.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de una composición de la invención para el tratamiento de una enfermedad por inhalación.

- 35 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de una composición de la invención para el tratamiento de una enfermedad por administración oral.

- 40 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de una composición de la invención para el tratamiento de una enfermedad por administración anal.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de una composición de la invención para el tratamiento de una afección seleccionada entre una enfermedad de la piel, psoriasis, artritis, asma, síndrome séptico y enfermedad inflamatoria intestinal.

- 45 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de una composición de la invención para la administración de una manera seleccionada entre IV, IP e IM.

- 50 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de una composición de la invención para el tratamiento de la artritis en la que la composición se inyecta directamente en el sitio de la inflamación.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de una composición de la invención para el tratamiento de una afección seleccionada entre hiperreactividad gastrointestinal, alergia alimentaria, intolerancia alimentaria y enfermedad inflamatoria intestinal, en la que la composición se administra por vía oral.

- 55 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de una composición de la invención para el tratamiento del asma cuando la composición se administra por inhalación.

- 60 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de una composición de la invención para el recubrimiento de nanopartículas y biomateriales. El dominio inmunosupresor puede ayudar a suprimir cualquier respuesta inmunitaria, por ejemplo, de un paciente tratado o sometido a nanopartículas, por ejemplo, para la administración o el diagnóstico de fármacos o biomateriales.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de una composición de la invención para ayudar a

suprimir cualquier respuesta inmune a nanopartículas o biomateriales.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de una composición de la invención para aumentar la vida media de nanopartículas o biomateriales *in vivo* en un paciente.

5

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a una vacuna que comprende un dominio inmunosupresor, opcionalmente mutado, para la inmunosupresión sistémica.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a una vacuna que comprende un dominio inmunosupresor seleccionado entre la Seqid 275 a 287 contra PRRS.

10

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a una vacuna que comprende un péptido, obtenido realizando al menos una mutación, inserción o delección de un dominio inmunosupresor seleccionado entre la Seqid 275 a 287.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a una vacuna contra el PRRS que comprende un dominio inmunosupresor mutado seleccionado entre la seqid 275 a la seqid 287, con la condición de que se hayan derogado las propiedades inmunosupresoras de dicho dominio.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a un péptido que tiene la secuencia del dominio inmunosupresor según la invención.

20

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al péptido que tiene la secuencia del dominio inmunosupresor según la invención, modificado por una serie de mutaciones puntuales seleccionadas entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al péptido que tiene la secuencia del dominio inmunosupresor según la invención, modificado por una serie de delecciones de puntos seleccionados entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

25

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al péptido que tiene la secuencia del dominio inmunosupresor según la invención, modificado por una serie de inserciones de puntos seleccionados entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

30

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al péptido según la invención, capaz de una inhibición seleccionada entre al menos un 5 % de inhibición de la proliferación de linfocitos T, al menos un 10 %, al menos un 20 %, tal como al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, tal como al menos un 60 %, tal como al menos un 70 % de inhibición de la proliferación de linfocitos T, al menos un 75 % de inhibición de la proliferación de linfocitos T, al menos un 80 %, tal como al menos un 85 %, al menos un 90 %, tal como al menos un 95 %, al menos un 97 %, tal como al menos el 99 % y al menos el 100 % de inhibición de la proliferación de linfocitos T.

35

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a un péptido según la invención, capaz de suprimir la respuesta inmunitaria en un animal, preferentemente según el modelo TPA.

40

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de un péptido según la invención, para un uso seleccionado entre cualquiera de los usos de la invención.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a un método de tratamiento de una indicación seleccionada entre las indicaciones de la presente solicitud y las infecciones víricas de la Tabla 1 que comprenden la administración de una cantidad eficaz de una entidad seleccionada entre los Dominios inmunosupresores de la invención, las composiciones de la invención y los péptidos de la invención.

45

La solicitud de patente copendiente PCT/DK2012/050381 proporciona varios dominios inmunosupresores. La Tabla 1 se proporciona a continuación. Las secuencias de la tabla son aplicables a los fines de la presente invención. Los virus de la tabla proporcionan ejemplos de indicaciones relevantes para la presente invención.

50

TABLA 1

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	Grupo de UI y tipo de fusión
Flaviviridae	Flavivirus	Virus Arbo	Virus Bussuquara Virus guape Virus naranjal	seqid85 NRGWNNGCGLFGKG *****		Proteína de envoltura pH1E Proteína E de fusión	Mecanismo de fusión de tipo II del grupo 1
				seqid7 GDAAWDFGSGVGVFNSLKG **0***0***00*0**			
				seqid8 GDTAWDFGSGVGVFTSVGK *0*****	seqid2 DRGWNNGCGLFGKG ***** seqid172 KGSIGKMFESTYRGAKRMALG		
				seqid9 GDTAWDFGSLGGVFTSVGK *****0** seqid73 KGS SIGKMFETARGARRMAILG seqid74 KGS SIGQMFEFTMRGAKRMALG	seqid2 DRGWNNGCGLFGKG ***** seqid204 GDTAWDFGSGVGVLSLKG		
		Grupo de virus de la encefalitis japonesa	Dengue 4	seqid10 GETAWDFGSGVGLLTS LGK seqid173 KGS SIGKMFETARGARRMAILG	seqid2 DRGWNNGCGLFGKG *****	Proteína de envoltura pH1E Proteína E de fusión	Mecanismo de fusión de tipo II del grupo 1
				seqid11 LGDWDFGSGVGVFNSIG	seqid2 DRGWNNGCGLFGKG *****		
				seqid12 LGDWDFGSGVGVFTSLG	seqid2 DRGWNNGCGLFGKG *****		
				seqid13 LGDWDFGSGVGVFNSIG	seqid2 DRGWNNGCGLFGKG *****		
		Grupo de virus de la encefalitis japonesa	Virus de la encefalitis del valle del Murray	seqid11 LGDWDFGSGVGVFNSIG *****	seqid2 DRGWNNGCGLFGKG *****	Proteína de envoltura pH1E Proteína E de fusión	Mecanismo de fusión de tipo II del grupo 1
				seqid14 LGDWDFGSGVGVFNSIG *****	seqid2 DRGWNNGCGLFGKG *****		
				seqid15 LGDWDFGSGVGVFTSVG *****0*****	seqid2 DRGWNNGCGLFGKG *****		
				seqid16 LGDWDFGSGVGVLSVIG	seqid2 DRGWNNGCGLFGKG		
		Grupo de virus de Kokobera	Virus de Kokobera Virus de Kokobera no clasificado grupo			Proteína de envoltura pH1E Proteína E de fusión	Mecanismo de fusión de tipo II del grupo 1

Familia	Género	(continuación)				Nombre de la proteína de fusión/ unión de la envoltura	Grupo de UI y
		Especie (grupo)	Especie (cepa)	ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)		
		Grupo de virus <i>Modoc</i>	<i>Virus Modoc</i>	seqid17 VGSFAFWNSDQRFSAINLMD seqid18 DRGWGNGCALFGKG			
			<i>Virus Cowbone Ridge</i> <i>Virus Juitapa</i> <i>Virus Sai Vieja</i> <i>Virus San Perilla</i>				
		virus transmitidos por mosquitos	<i>Virus Ilheus</i>	seqid84 LGDIAWDFGSGVGIFN SIG	seqid2 DRGWGNGCGLFGKG		
			<i>Virus Sepik</i>	seqid19 TGEHSWDFGSGTGGFFASVG	seqid2 DRGWGNGCGLFGKG		
			<i>Virus Bagaça</i>	seqid20 LGDIAWDFGSGVGFFFT SLG	seqid2 DRGWGNGCGLFGKG		
		Grupo de virus <i>Ntaya</i>	<i>Virus Tembusu</i>	seqid83 LGDIAWDFGSGVGVLTSIG	seqid2 DRGWGNGCGLFGKG		
			<i>Virus Yokose</i>	seqid21 IGDDAWDFGSGTGIFNTIG	seqid2 DRGWGNGCGLFGKG		
			<i>Virus Apoi</i>	seqid22 SSAFVNSDEPFHFSNLISII	seqid2 DRGWGNGCGLFGKG		
		Grupo de virus <i>Rio Bravo</i>	<i>Virus del murciélago de Entebbe</i>	seqid23 GDDAWDFGSGTGIFNTIGKA	seqid2 DRGWGNGCGLFGKG		
			<i>Virus Ro Bravo</i>	seqid24 SSAYVSSSEPFTSAGIMRIL	seqid2 DRGWGNGCGLFGKG		
			<i>Virus Saboya</i>	seqid18 DRGWGNGCALFGKG seqid25 GSSSWDFSSAGGFFSGIGKA			
		Grupo de virus transmitidos por garrapatas transmitidos por el mar	<i>Virus Meaban</i>	seqid26 GDAAWDFGSGGFMITSIGRA seqid27 DRGWGNHCGLFGKG			
			<i>Virus del arrecife de Saumarez</i>	seqid28 GETAWDFGSGGFFTSVGRG seqid27 DRGWGNHCGLFGKG			
			<i>Virus Tyuleniy</i>	seqid29 GEAAWDFGSGGFFQSVGRG seqid27 DRGWGNHCGLFGKG			
		Grupo de virus <i>Spondweni</i>	<i>Virus de Zika</i>	seqid30 LGDIAWDFGSGGVFNSLKG	seqid2 DRGWGNGCGLFGKG		
			<i>Virus de la enfermedad de la selva de Kyasanur</i>	seqid31 VGEHAWDFGSGGMLSSVG seqid27 DRGWGNHCGLFGKG			
			<i>Virus Langkat</i>	seqid32 VLGEHAWDFGSGGVMTSIG seqid27 DRGWGNHCGLFGKG			

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	(continuación)	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	Grupo de U y
			Virus de la encefalomielititis ovina	seqid33 IGEHAWDFGSAGGFFSSIG *****0***00*0* seqid27 DRGWGNHCGLFGKG			
			Virus de la fiebre hemorrágica de Omsk	seqid34 LGEHAWDFG3TGGFLSSIG seqid27 DRGWGNHCGLFGKG			
			Virus de Powassan	seqid35 VGEHAWDFGSVGILS SVG *****0***** seqid36 DRGWGNHCGGFFGKG *****			
			Virus de la granja real	seqid27 DRGWGNHCGLFGKG			
			Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas	seqid37 IGEHAWDFGSAGGFLSSIG seqid33 IGEHAWDFGSTGGFLTSVG seqid39 IGEHAWDFGSTGGFLASVG seqid27 DRGWGNHCGLFGKG			
		Virus de Yaundé		seqid40 LGDTAWDFGSGVFTSLG	seqid2 DRGWNGCGLFGKG		
		Grupo del virus de la fiebre amarilla	Virus de Banzé	seqid41 VGS SSWDFS STSGFFS SVG	seqid2 DRGWNGCGLFGKG		
			Virus Bouboul	seqid42 VGRSSWDFSAGGFFSSVG	seqid2 DRGWNGCGLFGKG		
			Virus Edge Hill				
			Virus S de Uganda				
			Virus de Wesselsbron				
			Virus de la fiebre amarilla	seqid43 MGDTAWDFSAGGFFTSVG ***0*****	seqid2 DRGWNGCGLFGKG		

(continuación)

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	Grupo de UI y
		Flavivirus sin clasificar	Virus Batu Cave Virus Cacipacore Virus Calbertado Virus del agente de fusión celular Virus Chaoyang Virus de la encefalitis química transmitida por garrapatas/Virus del dengue 4 flavivirus Culex theileri Virus Donggang Virus de la ovariitis hemorrágica del pato Flavivirus Ac/ITA/2009 Aedes/MO- Flavivirus Anopheles/PV- Am/ITA/2009 Flavivirus C63A4/4001 Flavivirus FSME Flavivirus 6/Aratiga/2007 Virus Gadgets Gully	seqid44 NRGWGTGCFKWGG seqid45 NRGWGTGCFEWGLG	seqid2 DRGWGCGCLFGKG		
			Virus de la encefalitis caprina griega Virus Jigra Virus Kadam Virus del río Kamiti Virus Kedougou Virus de la leucoencefalitis mielitis de Montana Flavivirus de mosquito Virus Ngoye Virus Nourane Flavivirus Phlebotomus Alg_F19 Flavivirus Phlebotomus Alg_F8 Virus Money Blm Virus de la encefalitis rusa de primavera Virus Sokoluk Virus de la encefalitis ovina española Virus THo Virus del bosque Tai Virus del murciélago Tamana B31 Flavivirus transmitido por garrapatas Virus Wang Thong Flavivirus sp. Flavivirus Aedes	seqid45 NRGWGTGCFEWGLG seqid46 HVAGRYSKHGMAGIS/WEDLVR			

		(continuación)					Grupo de UI y tipo de fusión
Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	
Hepadnaviridae	Hepadnavirus	Virus de la hepatitis C	Flavivirus Culex	seqid44 NRGMGTGCFKKGIG seqid47 VDKYRRFGTAGVGG			E1/E2
			Virus de la hepatitis C genotipo 1a		seqid3 GLHLHQNIVDVQYLYG seqid173 PALSTGLHLHQNIVDVQ		
			Virus de la hepatitis C genotipo 1b	seqid48 GLHLHRNIVDVQYLYG seqid176 PALSTGLHLHQNIVDVQ			
			Virus de la hepatitis C genotipo 2	seqid49 GLHLHQNIVDVQYMYG seqid175 PALSTGLHLHQNIVDVQ			
			Virus de la hepatitis C genotipo 3	seqid175 PALSTGLHLHQNIVDVQ	seqid3 GLHLHQNIVDVQYLYG		
			Virus de la hepatitis C genotipo 4	seqid175 PALSTGLHLHQNIVDVQ	seqid3 GLHLHQNIVDVQYLYG		
			Virus de la hepatitis C genotipo 5	seqid50 GLHLHQNIVDTQYLYG			
			Virus de la hepatitis C genotipo 6	seqid177 PALSTGLHLHQNIVDTQ			
			Virus de la hepatitis C genotipo 6	seqid175 PALSTGLHLHQNIVDVQ	seqid3 GLHLHQNIVDVQYLYG		
			Todos los virus de la hepatitis C		seqid3 GLHLHQNIVDVQYLYG		
Virus Pestiferi		Virus de la enfermedad fronteriza	Virus de la enfermedad fronteriza	seqid51 NTLLNGSAFQLCPYGVWGRVEC seqid52 SYFQYMLKGQYQWFDLE			E1/E2
			- X818 Virus de la enfermedad fronteriza 1 Virus de la enfermedad fronteriza 2 Virus de la enfermedad fronteriza 3 Asiáticos del virus de la enfermedad fronteriza				

Familia		Espece (grupo)	Espece (cepa)	(continuación)		Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	Grupo de UI y tipo de fusión
	Género	Virus de la diarrea vírica bovina 1	Virus de la diarrea vírica bovina 1-CP7	ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	
			Virus de la diarrea vírica bovina 1-NADL				
			Virus de la diarrea vírica bovina 1-Osloss				
			Virus de la diarrea vírica bovina 1-SD1				
			Aislados y cepas del virus de la diarrea vírica bovina				
			Virus de la diarrea vírica bovina tipo 1a				
			Virus de la diarrea vírica bovina tipo 1b				
			Aislado de pestivirus 97-360				
			Aislado de pestivirus Hay 87/2210				
			Pestivirus cepa mousedeer				
		Virus de la diarrea vírica bovina 2 (BVDV-2)	Virus de la diarrea vírica bovina 2	ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	
			Pestivirus sp. cepa 178003				
			Pestivirus sp. cepa 5250				
			Giesse-3				
			Virus de la diarrea vírica bovina 2 aislado SCP				
		Virus de la fiebre porcina clásica	Virus de la fiebre porcina clásica				
			Virus del cólera porcino cepa Zoelen				
		Pestivirus no clasificado	Virus de la diarrea vírica bovina 3				
			Pestivirus de gamuza 1				
			Pestivirus porcino aislado Bungownah	seqid53 NTLLNGPAFQMVCPGLGTGVSC			
				seqid54 SYFQQYMLKGEYQYWFDE			
				seqid55 SLLNGPAFQMVCPQGWGTGTEC			
				seqid56 DRYFQQYMLKKGKQYWFDD			
				seqid57 TLNGSAFYLVCPGWGTGTEC			
				seqid58 SYFQQYMLKGEYQYWFDD			
				seqid59 TLNGPAFQVCPYVGTGTEC			
				seqid60 DNTFQQYMLKGYQYWFDEATD			
				seqid61 TLNGSAFQMVCPFGWGTGQVEC			
				seqid62 DSYFQQYMLKGEYQYWFDDAKD			
				seqid205			
				TLNGPAFQVCPYVGTGTECDSYQYIKSGYQYWFDDAKD			

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	ISU putativo Identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	Grupo de UI y tipo de fusión
Flaviviridae no clasificados			Virus Barkedji Virus A del hepatitis canino AAK-2011 GB Virus A de la hepatitis GB Douroucouli Agentes similares a GBV A GB virus D Virus C de grupo GBV-C/HGV Virus de tipo C del virus de la hepatitis GB Virus B de la hepatitis GB Lammivirus Virus A de la hepatitis GB en titiles Virus Nakiwogo Virus de la meningoencefalitis del pavo				
			Virus aura Virus del bosque de Barmah Virus de Middelburg Virus ndumu Virus de la enfermedad del páncreas del salmón Virus Getah Virus de Mayaro Virus Trocara Complejo EEEV Complejo WEEV				
Togaviridae	Virus alfa	Complejo VEEV	Virus de Fort Morgan Virus Highlands J Virus Sindbis Virus de la encefalomielitis equina occidental Virus Whitaraa	seqid63 GVYPRFMWGGAYCFCDTENTQVS seqid64 APFGCEIYNPIRAENCAVGSIP *****o'ooo'o**oo'oo'oo* seqid65 SDFGGIATVKYSASKSGCAVH o**oooooooo'oooo'o'oo* seqid66 FSTANIHFPEFRLOICTSYTKGDCDHP *oooooooo'oooo'oooo'o'oo*			E2/E1
			Virus Cabassou Virus de Mucambo Virus ppxuna Virus de la encefalitis equina venezolana				

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	(continuación)		Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	Grupo de UI y tipo de fusión
				ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Peptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)		
		Complejo SFV	Virus bebaru	seqid63			
			Virus Onyong-nyong	GVYPRMWGGAYCFCDTENTQVS			
			Virus del río Ross	seqid64	*****o****o*o*		
			Virus del bosque de Semliki	seqid65	APFGCEYTNPIRAENCAVGSIP		
			Virus una	seqid66	*****o***o*o*o*o*		
				seqid67	SDFGGIATYKYSASKGKCAVH		
				seqid68	o***o***o***o***o*o*		
				seqid69	FSTANIHPERLQICTSYVTCKGDCHPP		
				seqid70	*o***o***o***o***o***o*		
			Virus del chikungunya	seqid67	GVYPRMWGGAYCFCD		
				seqid71	*****		
				seqid72	*****		
				seqid73	WPCAACECHPPKDHVNY		
				seqid74	*****o*o*o*o*o*o*o*		
				seqid75	*****		
				seqid76	PASHTTLGVQDISATMSWV		
				seqid77	o****o****o****o****o****o****		

Familia	Género	Especie (grupo)	continuación)	ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Peptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	Grupo de UI y
		Virus de la rubéola	seqid72 Virus de la rubéola (cepa BRD1) seqid73 Virus de la rubéola (cepa BRDII) Cendeihli Virus de la rubéola (cepa M33) seqid74 Virus de la rubéola (cepa RN-UK86) seqid159 Virus de la rubéola (cepa THERIEN) seqid75 Virus de la rubéola (vacuna de la cepa TO-336) seqid77 Virus de la rubéola (cepa TO-336) seqid79 Virus de la rubéola (cepa vacunal RA27/3)	seqid72 ACTFWANAYSSGGYAGLASYNFPGGSYYK seqid73 QYHPTACEVEPAFGHSDAACWGFPTDT ***o**o**o***o***o*** seqid74 MSVFAIASYVQHPKTKVR/KFHT ***oo***o**o**o*** seqid159 ETRTWQLSVAG/VSC o**o***o***oo** seqid75 NVTTEHFCNIMPHGQLEVOVPP o**o**o**o**o***o***oo seqid77 DPGD.VEYIMNYTGNQQRW ***o***o**o***o*** seqid79 GSPNCHGFDWASPVQQRHSPDCS ***o**o***o***o***o*** seqid73 RLVGATP.E RP RL RLV o**o**o**o*** seqid83 DADPDLRLTAPGP oo***o***o*** seqid81 GEVWVTPVIGSQARKCGL oo**o**o***o***o*** seqid85 HIRAGP.Y GHAT VEM oo***o***o***o seqid87 PEWIAHTTSDPWHP o***ooao**o***o**o seqid88 PGFLGLKFKTKVRPVALPR ***o***o**o**o*** seqid89 ALAPPNRVVTGCGCGTAL ooao**o**o**o***o*** seqid90 EGLAPGGGNCILTVNGEDVG seqid2 o7 LLNTPPPVQVSCGG ***o**o**o***			
Rubivirus			seqid92 RASARVID.PAAQ.S FT GWYGTHT **o***oo**o***o***o*** seqid93 TAV/SETRTQTWAEWAAHHWQTLTG o***o***oo**o***o***				

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	(continuación)		
				ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura
Bunyaviridae	Hantavirus (continúa en la siguiente página)	Virus de Amur Virus Bayona Virus del Canal de Black Creek Virus del Canal Delgadito Virus Calabazo Virus de Catamas Virus Choclo Virus de Dobrava-Belgrado Virus del Cañón El Moro Virus Hantaan Virus Isla Vista Virus de Khabarovsk Virus Laguna Negra Virus del Cañón Caliza Monongahela Virus Muleshoe Virus muji Virus de Nueva York Virus de Orán Virus de la Playa de Oro Virus de Prospect Hill Virus Puumala		seqid94 NPDPGPGVGTGCTACGYILD *****o** seqid95 RYCIDLGTEOTCKTIDSND *oo*o*o*oo*oo*o** seqid96 DTLFLGLEEGGMIFKQWCTTTCOFGDPGDI M seqid97 GSFRKKGCSFATLPSCQYDNTVSG *oo*o*o*oo*oo*oo*oo* seqid98 ATKDSQSFNITEPH **o***o**o*** seqid99 GSGVGFNLVCSVSLTEC *****o*oo*** seqid100 KACDSAMCYGSSTANLVRGQNT ****o*o**oo***o*o** seqid101 KGKGHSGSKFMCHDKCSATGLVAAAPHL *****o*oo*oo*oo*o*oo** seqid102 DDGAPQCGVHCWFKKSGEW ***o*oo***oo***		
		Virus de Río Manore Virus de Río Segundo Virus Saaremaa Virus de Seul Virus Sin Nombre Virus de Soehong Virus de Tailandia Virus Thottapalayam Virus Topografov Virus de Tulia				
						Gn(G2)/Gc(G1)

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Peptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	Grupo de UI y tipo de fusión
		Virus de la encefalitis de California	Virus del serogrupo de encefalitis de California LEIV	Virus de la encefalitis de California - BFS-283 Virus de Chalanga Virus Inkoo Virus de Jamestown Canyon Virus de tipo Jamestown Canyon Virus Jerry Slough Virus Keystone Virus de La Crosse Virus de Lumbo Virus Meas Virus de Morro Bay Virus de San Angelo Virus Serra do Navio Virus de la fiebre con raquetas de nieve Virus de South River Virus Taiyua Virus Trinitatus Virus Apeu Virus Bruconha Virus Ossa Virus de Vincas Virus de Butonwillow Virus Ingwavuma Virus Merniet Virus Gumbo Limbo Virus Murutucu Virus Nepuyo Virus Restan Virus Anhembi Virus BeAr328208 Virus Macaia Virus Sororoca Virus Talassui			
			Virus de la encefalitis de California - BFS-283				
			Virus de Chalanga				
			Virus Inkoo				
			Virus de Jamestown Canyon				
			Virus de tipo Jamestown Canyon				
			Virus Jerry Slough				
			Virus Keystone				
			Virus de La Crosse				
			Virus de Lumbo				
			Virus Meas				
			Virus de Morro Bay				
			Virus de San Angelo				
			Virus Serra do Navio				
			Virus de la fiebre con raquetas de nieve				
Virus de South River							
Virus Taiyua							
Virus Trinitatus							
		Virus Caraparu	Virus Apeu				
			Virus Bruconha				
			Virus Ossa				
			Virus de Vincas				
		Virus Manzanilla	Virus de Butonwillow				
			Virus Ingwavuma				
		Virus Marituba	Virus Merniet				
			Virus Gumbo Limbo				
		Virus Wyeomyia	Virus Murutucu				
			Virus Nepuyo				
		Virus de Bujaru	Virus Restan				
			Virus Anhembi				
			Virus BeAr328208				
			Virus Macaia				
		Virus de Chilibre	Virus Sororoca				
			Virus Talassui				
			Virus de Chilibre				
			Virus de Frijoles				
		Virus de Punta Tor-Salehabad	Virus de la fiebre del fiebotomos de Nápoles				
			Virus Ukuniemi viruso				
			Virus de la fiebre del fiebotomos de Nápoles				
			Virus Ukuniemi viruso				

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	(continuación)	ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Nombre de la proteína/unión de la envoltura	Grupo de UI y tipo de fusión
		Virus de la fiebre del Valle del Rift		seid107 KTVSSELSCREGQSYWT **oo**oo**o**o** seid108 GSFSPKCLSSRRRC *****ooooooo seid109 ENKCFQCGGWGCFCFNVPSCLFVHT *o**o**oo**oo**oo***o seid110 WGSVSLSLDAEGISGNSFSF **ooo**o**o**o**oo** seid111 RGFLGEIRCNSE *o****o**oo* seid112 AHESCLRAPNLVYKPMIDGLEC *oo**oo**oooo**oo**oo* seid113 DPFWFERGSLPQTR **ooo**oo**o***o* seid114 QAfSKGSVQADLTLMFD **ooo**oo**oooooo* seid1115 CDAAFLNLTGYSCNAG *o**o**oo**oooo* seid116 COILHFTVPEVEEFMYSC *ooo**oo**oooooo**o* seid117 STWNPKSGSWN *o**o**oooooo seid118 FFDWFSGLMSWFGGPLK *o***oo**o**oooooo				

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	Grupo de UI y tipo de fusión	
			Virus Anhanga Virus Arumowot Virus Chagres Virus de Corfú Virus del bosque de Gabek Virus de Itaporanga Flebovirus Adria/ALB1/2005 Flebovirus Adria/ALB5/2005 Flebovirus AH12 Flebovirus AH12/China/2010 Flebovirus AH15/China/2010 Flebovirus B105-05 Flebovirus B151--04 Flebovirus B43-02 Flebovirus B68-03 Flebovirus B79-02 Flebovirus Chios-A Flebovirus Chipre Flebovirus HB29/China/2010 Flebovirus HN13/China/2010 Flebovirus HN6/China/2010 Flebovirus Hu/Xinyang/China/2010 Flebovirus Hu/Xinyang2/China/2010 Flebovirus IB13-04 Flebovirus JS2007-01 Flebovirus JS24 Flebovirus JS26 Flebovirus JS3/China/2010 Flebovirus JS4/China/2010 Flebovirus JS6 Flebovirus JSD1 Flebovirus LN2/China/2010 Flebovirus LN3/China/2010					
			Flebovirus no clasificado (continúa en la siguiente página)					

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmutosupresores	Peptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmutosupresora (ISU)	Nombre de la proteína de fusión/ unión de la envoltura	Grupo de UI y		
Virus de la gripe A Orthomyxoviridae		Virus de la gripe A	INFA H1	Flebovirus flebotomos/G/29/España/2004 Flebovirus flebotomos/G/36/España/2004 Flebovirus flebotomos/G/44/España/2004 Flebovirus flebotomos/G/49/España/2004 Flebovirus flebotomos/G/52/España/2004 Flebovirus flebotomos/G/65/España/2004 Flebovirus flebotomos/G/88/España/2004 Flebovirus SD24/China/2010 Flebovirus SD4/China/2010 Flebovirus garrapata/XCQ-2011 Flebovirus XLL/China/2009 Virus de Rio Grande Virus de Salobo Virus siciliano de fiebre por flebotomos Virus turco siciliano del flebotomo Virus Ulique Flebovirus sp. Flebovirus sp. Be An 24262 Flebovirus sp. Be An 356637 Flebovirus sp. Be An 416992 Flebovirus sp. Be An 578142 Flebovirus sp. Be Ar 371637 Flebovirus sp. Co Ar 170255 Flebovirus sp. Co Ar 171616 Flebovirus sp. GML 902878 Flebovirus sp. Pa Ar 2381 Flebovirus sp. PAN 479603 Flebovirus sp. PAN 483391 Flebovirus sp. VP-161A Flebovirus sp. VP-334K Flebovirus sp. VP-366G	seqid119 GLFGAAGFIEGGWTG seqid178 WTYNALLVLENERLTLD seqid179 NAELLVLENERLTLDYHD seqid120 GLFGAAGFIEGGWQG seqid180 WTYNALLVLMENERLTLD seqid181 NAELLVLMENERLTLDYHD seqid121 GIFGAAGFIEGGWEG	INF F#2 DELT#6: seqid201 GLFGAAGFIEGGWEG INF#H1-3: seqid203	HA (H1/H#2)		
			INFA H2						
			INFA H3						

Familia		Especie (grupo)	Especie (cepa)	(continuación)		Nombre de la proteína/unión de la envoltura	Grupo de UI y tipo de fusión
Género				ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)		
			INFA H4	seqid182 WSYNAELLVALENOHTID seqid183 NAELLVALENOHTIDLTD			
				seqid122 GLFGAAGFIENGWQG seqid182 WSYNAELLVALENOHTID seqid184 NAELLVALENOHTIDVT D			
				seqid120 GLFGAAGFIENGWQG seqid180 WYNAELLVLMENERTLD seqid185 NAELLVLMENERTLDFHD			
				seqid123 GIFGAAGFIENGWGTG seqid119 GLFGAAGFIENGWGTG seqid178 WYNAELLVLMENERTLD seqid186 NAELLVLMENERTLDMHD			
			INFA H7	seqid187 WSYNAELLVAMENQHTID seqid208 WSYNAELLVAMENQHLAD	seqid4 GLFGAAGFIENGWEG		
				seqid124 GLFGAAGFIENGWSG seqid189 WAYNAELLVLENQKTLTD seqid190 NAELLVLENQKTLDEHD			
			INFA H9	seqid125 GLFGAAGFIENGWPG seqid124 GLFGAAGFIENGWSG seqid189 WAYNAELLVLENQKTLTD seqid190 NAELLVLENQKTLDEHD			
				seqid191 WYQOELLVAMENQHTID seqid192	seqid4 GLFGAAGFIENGWEG		
			INFA HI 0				

(continuación)

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Peptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	Grupo de UI y tipo de fusión
			INFA H1	seqid125 GLFGAAGFEGGWPG seqid133 WSYNAQLLVLENEKTLD seqid134 NAQLLVLENEKTLDLHD			
			INFA H12	seqid125 glfgaagfiegwpg seqid139 WAYNAELLVLENNQKTLD seqid130 NAELLVLENNQKTLDLHD			
			INFA H13	seqid125 glfgaagfiegwpg seqid135 WSYNAKLLVLENNQKTLD seqid136 NAKLLVLENNQKTLDLHD			
			INFA H4	seqid122 glfgaagfiegwpg seqid132 WSYNAELLVALENNQHTID seqid134 NAELLVALENNQHTIDVT D			
			INFA H5	seqid137 WSYNAELLVAMENQHTID seqid138 NAELLVAMENQHTIDLAD	seqid4 GLFGAAGFENGWEG		
			INFA H6	seqid125 GLFGAAGFEGGWPG seqid137 WSYNAKLLVLENNQKTLD seqid138 NAKLLVLENNQKTLDLHD			

(continuación)					F0 (F2/F1)
Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	ISU tentativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	
		Virus de la gripe B	Todas las cepas	seqd126 GFFGAAGFLEGGWEG seqd198 ISSRELAVLLSNEGIIN seqd201 QIELAVLLSNEGIINSED	
	Virus de la gripe B	Virus de la gripe C			
	Virus de la gripe C				
		Avulavirus	Paramyxovirus aviar Virus Yucaipa 2 Paramyxovirus aviar 3 Paramyxovirus aviar 3b Paramyxovirus aviar 4 Paramyxovirus aviar 5 Paramyxovirus aviar 6 Paramyxovirus aviar 7 Paramyxovirus aviar 8 Paramyxovirus aviar 9 Virus de la enfermedad de Newcastle Paramyxovirus de paloma 1 Avulavirus no clasificado Paramyxovirus 10 Paramyxovirus patolMyag168505 Paramyxovirus patolMyag168505 Paramyxovirus patolMyag168505 Majinas324/2007 Goosamyxovirus HZ Paramyxovirus de ganso JS1197/Go Paramyxovirus de ganso SF02	seqd127 GAIAL GVATAAAV/TAG 0000*0*00*0*00**	
Paramyxoviridae	Paramyxovirinae	Henipavirus	Virus Hendra Virus Hendra caballo/Australia/Hendra/1994 Virus Nipah Henipavirus no clasificado Paramyxovirus de murciélago Etd.hellGH45/2006		

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	(continuación)			Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	Grupo de UI y tipo de fusión
				ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)			
		Morbillivirus	Virus del moquillo Morbillivirus de cetáceos Morbillivirus de delfines Morbillivirus de ballena piloto Morbillivirus de la marsopa Virus del sarampión Virus de la peste de los pequeños rumiantes Virus del moquillo de las focas Virus del moquillo de las focas 1 Virus del moquillo de las focas 2 Virus de la peste bovina	Virus de la parainfluenza bovina 3 Cepa de paramixovirus porcino Frost Cepa de paramixovirus porcino Texas Virus parainfluenza humano 1 Virus parainfluenza humano 3 Agente de simio 10 Virus sendai Respirovirus no clasificado Respirovirus del salmón atlántico Virus de la parainfluenza del conejillo de indias Paramixovirus del salmón del Pacífico TS-9 Virus de la parainfluenza porcina 3 de Trask River de 1983 Virus de la parainfluenza 1 de Tursiops truncatus				
		Respirovirus	Virus parainfluenza humano 2 Virus de la parainfluenza humana 2 (cepa Greer) Virus de la parainfluenza humana 2 (cepa Toshiba) Virus parainfluenza humano 4 Virus parainfluenza humano 4a Virus parainfluenza humano 4b Virus Mapuera Virus de las paperas Virus de la parainfluenza 5 Rubulavirus porcino Virus de simio 41 Rubulavirus no clasificado Virus de la parainfluenza porcina Virus de Tuhoko 1 Virus de Tuhoko 2 Virus de Tuhoko 3					
		Rubulavirus						

(continuación)					Grupo de UI y tipo de fusión
Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	
		Paramyxovirinae no clasificado	Paramyxovirus del salmón Virus Belong Virus de la parainfluenza canina Virus de la parainfluenza humana Virus Far-de-lance Virus I Virus Menangle Virus Mossman Virus de Murayama Virus de la parainfluenza ovina 3 Paramyxovirus del salmón del Pacífico Paramyxovirus GonoGER85 Virus recombinante PIV3/PIV1 Paramyxovirus reptil Virus de Salem Paramyxovirus de Salmo salar ATCC-VIR-1408 Paramyxovirus de Serpiente ATCC-VIR-1409 Virus Toman Paramyxovirus Tupaiia	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Nombre de la proteína de fusión/ unión de la envoltura

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	(continuación)		Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Grupo de UI y tipo de fusión
				ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Identificación de dominios			
Pneumovirus		Virus respiratorio sincicial humano	Virus respiratorio sincicial humano Virus respiratorio sincicial humano A (cepa RSB1734) Virus respiratorio sincicial humano (cepa RSB5657) Virus respiratorio sincicial humano (cepa RSB6190) Virus respiratorio sincicial humano (cepa RSB6256) Virus respiratorio sincicial humano (cepa RSB642) Virus respiratorio sincicial humano (cepa RSB6614) Virus respiratorio sincicial humano A cepa Long LinkOut Virus respiratorio sincicial humano A2 Virus respiratorio sincicial humano B Virus respiratorio sincicial humano (subgrupo B / cepa 18537) Virus respiratorio sincicial humano (subgrupo B / cepa 8160) Virus respiratorio sincicial humano 9320 Virus respiratorio sincicial humano B1 Virus respiratorio sincicial humano S2 Virus respiratorio sincicial humano cepa RSS-2 Virus respiratorio sincicial humano no clasificado	seqid128 FLGILGLGAAYTAGVA ***o**o**o**o** seqid129 TNEAWSLTNGMSVL **o***o**o*** seqid130 VIRFOQLNKRLE **o***o**o*** seqid131 REFSSNAGLT ***o***o seqid132 MLTDRELTSIVGGM ***o**o**o*** seqid133 YVQLPLFGVMDTDCW *oo***oo**o** seqid134 CLARADNGWYCHNAGLSYFP *ooo**o**o***o** seqid135 DTLKSLTPVTSRECN **oo***o**ooo** seqid136 YDCKISTSKTYSTAVLITMG *o*o***ooo**o**o** seqid137 VSCYGHNSCTVIN ****ooo**oo Seqid75 GIIRLTPDGCHYISNKGVDVQVGNVTYVYLSK EVGK ***o**ooo**o**o**o**o***o**oo** seqid139 PLSFDPDKFDVAIRDVEHSINQTRITFLKASDQLL **o**o**ooo**ooo**ooo**ooo**o** seqid140 KIMTSKTDISSSVITSIGAI/SCYG o**o***ooo**o**oo**oo*** seqid128 FLGILGLGAAYTAGVA ***oo**o**ooo** seqid134 CLARADNGWYCHNAGLSYFP **ooo**o**o***o** seqid133 YVQLPLFGVMDTDCW *oo***oo**o**o** seqid132 MLTDRELTSIVGGM ***o**o**ooo** seqid135 DTLKSLTPVTSRECN **oo***o**ooo** seqid136 YDCKISTSKTYSTAVLITMG *o*o***ooo**o**o** seqid137 VSCYGHNSCTVIN ****ooo**oo Seqid75 GIIRLTPDGCHYISNKGVDVQVGNVTYVYLSK EVGK ***o**ooo**o**o**o**o***o**oo** seqid139 PLSFDPDKFDVAIRDVEHSINQTRITFLKASDQLL **o**o**ooo**ooo**ooo**ooo**o** seqid140 KIMTSKTDISSSVITSIGAI/SCYG o**o***ooo**o**oo**oo***				
		Virus respiratorio sincicial bovino Metaneumovirus aviar Metaneumovirus humano	Todas las cepas Todas las cepas Todas las cepas	seqid128 FLGILGLGAAYTAGVA ***oo**o**ooo** seqid134 CLARADNGWYCHNAGLSYFP **ooo**o**o***o** seqid133 YVQLPLFGVMDTDCW *oo***oo**o**o** seqid132 MLTDRELTSIVGGM ***o**o**ooo** seqid135 DTLKSLTPVTSRECN **oo***o**ooo** seqid136 YDCKISTSKTYSTAVLITMG *o*o***ooo**o**o** seqid137 VSCYGHNSCTVIN ****ooo**oo Seqid75 GIIRLTPDGCHYISNKGVDVQVGNVTYVYLSK EVGK ***o**ooo**o**o**o**o***o**oo** seqid139 PLSFDPDKFDVAIRDVEHSINQTRITFLKASDQLL **o**o**ooo**ooo**ooo**ooo**o** seqid140 KIMTSKTDISSSVITSIGAI/SCYG o**o***ooo**o**oo**oo***				
Metaneumovirus								

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	(continuación)		Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	Grupo de UI y tipo de fusión
				ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)		
Coronaviridae	Coronavirinae	Alfaronavirus	Alfaronavirus 1 Coronavirus grupo 1b Coronavirus humano 229E Coronavirus humano NL63 Coronavirus del murciélago miniopterus 1 Coronavirus del murciélago miniopterus HKU8 Virus de la diarrea epidémica porcina Coronavirus del murciélago Rhinolophus HKU2 Coronavirus 512 del murciélago Scotophilus	seqid141 RSAIEDLLFDKVKLSDVG **oo***oo*ooo*o* seqid142 VPFYLNQYRINGLGVT o*oooo**o*o*** seqid143 VLSQNKLIANAFNALHAIQ **oo***o*ooo*oo*oo** seqid144 TNSALVKIQAVNANA *oo**o*o***oo* seqid145 AEAQIDRLINGRLTALNAVYSQQL *oo****oo***oo*oo*oo*** seqid146 SAAQAMEKINECVKSSSRINFCGNGNHIIS o*oo*oo***oo*oo*oo***o*oo* seqid147 APYGLYHFHNYVP **o*oo*o*oo*o* seqid148 LOEAIKVLNHSYINLKDGTYYKWPWYVW oo*oo*o*oo*ooo*oo*oo*o*o****o* seqid209 EVFAQVKQMYKTPTLKYFGGFNSQIL seqid210			
		Betacoronavirus	Betacoronavirus 1 Coronavirus grupo 2b Coronavirus grupo 2c Coronavirus humano HKU1 Coronavirus murino Coronavirus del murciélago pipistrellus HKU5 Coronavirus del murciélago roussetus HKU9 SARS-CoV recombinante del coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus del SARS Coronavirus del murciélago Tylogaster Betacoronavirus no clasificado HKU4 Coronavirus aviar Coronavirus de ballena beluga SW1				
		Gammacoronavirus					

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	(continuación)			Nombre de la proteína/ unión de la envoltura	Grupo de UI y
				ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Peptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)			
Hepadnaviridae	Género Orthohepadnavirus	Virus de la hepatitis B	Virus de la hepatitis B	seqid150 FTWTLSDEGKDTGGYCLT oo*oo*oo*oo**o*o seqid151 KCFGNATAKCNKDHDEEFCMLRLFDN **o*oo**oo*oo***oo*oo*o seqid152 MLQKEYMERQGTPLGLVDFVFS *oo*co*oo*oo*o*oo*o				
			Virus de la hepatitis B	seqid153 FNPLGFPSHQDLFL o**o*o*o*o*o*o*o seqid154 ADWDKNPNKDPWP o*o*o*oo*oo*oo seqid155 MESITSGFLGPLLVLAQVFF oooooooo*oooo*oooo seqid156 LLTRLTIQSLDSWWTSLNFLGGA oooooooo*oooo*oooo**o*oo seqid157 CPPTCPGYRWMC oo*o****o*o seqid158 LFILLCLILLVLDYQ *oo*oo*oo*oo*oooo				
Hepadnaviridae	Género Orthohepadnavirus	Virus de la hepatitis B	Virus de la hepatitis B	seqid159 FTWTLSDEGKDTGGYCLT oo*oo*oo*oo**o*o seqid160 KCFGNATAKCNKDHDEEFCMLRLFDN **o*oo**oo*oo***oo*oo*o seqid161 MLQKEYMERQGTPLGLVDFVFS *oo*co*oo*oo*o*oo*o				
			Virus de la hepatitis B	seqid162 FNPLGFPSHQDLFL o**o*o*o*o*o*o*o seqid163 ADWDKNPNKDPWP o*o*o*oo*oo*oo seqid164 MESITSGFLGPLLVLAQVFF oooooooo*oooo*oooo seqid165 LLTRLTIQSLDSWWTSLNFLGGA oooooooo*oooo*oooo**o*oo seqid166 CPPTCPGYRWMC oo*o****o*o seqid167 LFILLCLILLVLDYQ *oo*oo*oo*oo*oooo				

Familia		Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	(continuación)		Peptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Nombre de la proteína/unión de la envoltura	Grupo de UI y tipo de fusión
			Virus de la rabia	Virus de la rabia AB21 Virus de la rabia AB22 Virus de la rabia AV01 Virus de la rabia BNG4 Virus de la rabia BNG5 Virus de la rabia China/DRV Virus de la rabia China/MRV Virus de la rabia CVS-11 Virus de la rabia ERA Virus de la rabia Eth/2003 Virus de la rabia HEP-FLURY Virus de la rabia India Virus de la rabia Nishigahara RCEH Virus de la rabia de zorro de Ontario Virus de la rabia de mofeta de Ontario Virus de la rabia PM Virus de la rabia zorro rojo/08RS-1987/Udine/2008 Virus de la rabia SAD B19 Virus de la rabia asociado al murciélago de pelo plateado SHBRV Virus de la rabia, cepa de vacuna Pasteur Virus de la rabia, cepa Street Virus de la rabia vnukovo-32 Lyssavirus de perro de Tailandia genotipo 1	seqid5 GFTCTGWTAEATYTNFVGVT *o***o*o*oo+oooo** seqid6 SLHNPYPDYRWLRTVKTT *oooooooooooo**o* Seqid138 ESLVIIS PSVADLPYDRSLHS *oooo*oooo*o*ooo Seqid81 CKLKLCGVGLRLMDGT *oooo**oooo*ooo* Seqid206 ILGPDGNVLJPEMQSS o**o*ooo*****o seqid82 QHMELESSEVPLVHPL *ooo**o*ooo**oo**				
Novirhabdovirus			Lyssavirus no clasificado	Lyssavirus del murciélago Bokeloh Lyssavirus de murciélago europeo Lyssavirus Virus del murciélago Ozernoe Shimoni					
			Rabdovirus de Hirame Virus de la necrosis infecciosa Rabdovirus de cabeza de serpiente Virus de la septicemia hemorrágica vírica						

(continuación)

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	Grupo de UI y tipo de fusión
Rhabdoviridae no asignado		Virus de Bangoran Virus Birnbo Virus del brazo de Bivens Virus de Flandes Virus Garba Virus de Klamath Virus Malpais Spring Virus Nasoule Virus Ngaingan Virus Ouangou Virus Sigma Virus Tupaia Virus Wengabel					
			Virus Lovitu (LOV) Virus Bundugyo (BDBV; anteriormente BEBOV) Virus Reston (RESTV; anteriormente REBOV) Virus de Sudán (SUDV; anteriormente SEBOV) Virus Tai Forest (TAFV; anteriormente CIEBV) Virus del Ébola (EBOV; anteriormente ZEBOV) Virus de Marburgo (MARV) Virus Ram (RAW)	SeqId216 GAAAGLAWIPYFGPAAE aa c'oo'-6''-ooo seqId217 GAAAGLAWIPYFGPAAE SeqId218 GAAAGLAWIPYFGPAAE SeqId219 DLAGSWIPFFGPGIE SeqId220 HNAGLAWIPYFGPAAE			
Filoviridae							

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	(continuación)			Grupo de UI y tipo de fusión
				ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Peptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	
Lentiviridae		Hiv1		SeqId221 AVGLGALFLGLGAAGSTMGAAS 0000*000*0*00****0*0 SeqId222 LTLTGOARQLLS 0***0*0*0*00 SeqId223 GIVQQQSNNLQAEAAQ 0****0***0****0 SeqId224 GLGAMFLGLGAAGSTMGAASLTLTVOARQLLS SeqId225 GIGAMIFLGLLSAAGSTMGAASLTLTVOARQLLS SeqId226 GIGAMIFLGLLSAAGSTMGAASLTLTVOARQLLS SeqId227 GIGAVFLGLGAAGSTMGAASLTLTVOARQLLS SeqId228 GVGALFLGLLSAAGSTMGAASLTLTVOARQLLS SeqId229 GIGAMIFLGLGAAGSTMGAASLTLTVOARQLLS SeqId230 GLGAMFLGLGAAGSTMGAASLTLTVOARQLLS SeqId231 GFGAMFLGLGAAGSTMGAASLTLTVOARQLLS SeqId232 TLGAMFLGLGAAGSTMGAASLTLTVOARQLLS SeqId233 GLGAVFLGLGAAGSTMGAASLTLTVOARQLLS SeqId234 TIGAMFLGLGAAGSTMGAASLTLTVOARQLLS SeqId235 TIGAMFLGLGAAGSTMGAASLTLTVOARQLLS			

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	(continuación)		Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	Grupos de UI y tipo de fusión
				ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios de inmunosupresores	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)		
				Seqid23b TLGAMFLGFLGAAAGSTMGAASMTLTVQARLLFS Seqid237 TLGAMFLGFLGAAAGSTMGAASLTLTVQARLLS Seqid238 GVGAMFLGFLGAAAGSTMGAASLTLTVQARQLLS Seqid239 GLGAMFLGFLGAAAGSTMGAASLTLTVQARLLS Seqid240 TLGAVFLGFLGAAAGSTMGAASLTLTVQARLLS Seqid241 GIGAVFLGFLGAAAGSTMGAASLTLTVQARKLLS Seqid242 GIGALFLGFLGAAAGSTMGAASVTLTVQARQLLS Seqid243 GLGALFLGFLGAAAGSTMGAASVTLTVQARQLLS Seqid244 GIGAMFLGFLGAAAGSTMGAASLTLTVQARLLS Seqid245 GIGAMFLGFLGAAAGSTMGAASVTLTVQARLLS Seqid246 AIGALFLGFLGAAAGSTMGAASVTLTVQARLLS Seqid247 TLGAMFLGFLGAAAGSTMGAASLTLTVQARQLLS Seqid248 GIGALFLGFLGAAAGSTMGAASMTLTVQARQLLS Seqid249 GIGAMFLGFLGAAAGSTMGAASLTLTVQARQLLS Seqid250 GIGAVFLGFLGAAAGSTMGAASMTLTVQARLLS			

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	(continuación)	ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores	Peptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	Grupo de UI y
					SeqId251 GIGALFLGFLGAAGSTMGAASITLTVQARQLLS SeqId252 GIGAVFLGILGAAGSTMGAASITLTVQARQLLS SeqId253 GIGAVFLGFLGAAGSTMGAASVTLTVQARQLLF SeqId254 GLGAMFFGFLGAAGSTMGAASVTLTVQARQLLS SeqId255 GIGALFLGFLGAAGSTMGAASITLTVQARLLLS SeqId256 GLGALFVGFLGAAGSTMGAASITLTVQARQLLS SeqId257 GIGALFLGFLGTAGSTMGAASVTLTVQARQLLS SeqId258 GIGAMIFGFLGAAGSTMGAASITLTVQARQLLS SeqId259 GLGAVLLGFLGTAGSTMGAASITLTVQVRQLLS SeqId260 GIGAVLFGFLGAAGSTMGAASITLTVQVRQLLS SeqId261 GLGALFLGFLGAAGSTMGAASITLTVQOARQLLS oo**ooo'o'oo**ooo'o'oo**o'o'o'o'oo SeqId262 GTLGAMFLGFLGAAGSTMGAASMTLTVQARQLL SeqId263 GTIGAMFLGFLGAAGSTMGAASITLTVQARRLL			
					SeqId264 GTIGAMFLGFLGAAGSTMGAASMTLTVQARLLL SeqId265 IGALFLGFLGAAGSTMGAASVTLTVQARLLLSG			
			Grupo de lentivirus bovinos	SeqId266 AVGMVTFLLVLAIMAMTASVTAA **oo*****o'o'oo**				
			Grupo de lentivirus equinos	SeqId267 FGISA/VAIVAATAIAASA **o'ooo*****o'o				
			Grupo de lentivirus felinos	SeqId268 TLALVTATTAGLIGTTTGTSA				
			Grupo de lentivirus ovino/caprimo	SeqId269 HYMLALATVLSMAGAGTGATA				
			Virus de la inmunodeficiencia humana 2	SeqId270 GIGLVMILVTMAIVAAGAS *o***oo'oo***o'o***o				
			Virus de la inmunodeficiencia de simios	SeqId271 GVNVLGFLGLAMAGSAMGA ooo***o**oooo'ooooooo				
			Otros virus de inmunodeficiencia de simios	SeqId272 GVFVLGFLGLATAGSAMGA oooo**oo'o'oo**ooooo				
			Lentivirus ovino	SeqId273 GAIVLGLLGLGLAGSAMG *ooooooo'o'ooo**ooo SeqId274 GIGLVLVLAIMAIAAAGAGLGVANAVQ				

Familia		Género	Especie (grupo)	Especie (cepa)	(continuación)	ISU putativo identificado utilizando los criterios descritos en la presente solicitud para la identificación de dominios de inmunosupresores	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que presentan actividad inmunosupresora (ISU)	Nombre de la proteína de fusión/unión de la envoltura	Grupo de UI y tipo de fusión
Arteriviridae			Síndrome de reproducciones y respiraciones porcinas (PRRS)	PRRS Tipo I	seqid275 SRKLGRLPHSCFWLFLLC seqid276 GNGNSSTYQYIYNLTIC seqid277 GTAWLSTHFSWAVETFLYHLSL seqid278 GFLTTSHFFDTLGLGAVSITGFC seqid279 RYAHTRFTNFIVDRGRIHRW				
				PRRS Tipo II	seqid280 SNNSSSHIQLIYNLTIC seqid281 GTDWLAQKFDWAVETVIFPVLTH seqid282 GALTTSHFLDTVGLATVSTAGYY seqid283 IYAVCALAALICFVIRLAKNC seqid284 VSTAGYYHGRYLLSSYIYAVCALAALICFVIRL				

Las figuras y ejemplos adjuntos se proporcionan para explicar más que limitar la presente invención. Será evidente

para el experto en la técnica que se pueden combinar aspectos, realizaciones y reivindicaciones de la presente invención.

Figuras

5

El péptido INF ISD es idéntico al INF-F N.º 2 y es una forma dimérica del péptido con la secuencia [Seq id 287] GLFGAIAGFIENGWEGCGGEKEKEK

10

La Fig. 1 muestra el efecto del péptido INF ISD sobre los niveles de ARNm de TNF-alfa.

La Fig. 2 muestra el efecto de la incubación de péptidos sobre los niveles de TNF-alfa secretados en el sobrenadante de células THP-1.

15

La Figura 3 muestra el efecto del péptido INF ISD sobre los niveles de ARNm de IL-1 beta en células THP-1.

La Figura 4 muestra el efecto del péptido INF ISD sobre los niveles de ARNm de IL-6 en células THP-1.

La Figura 5 muestra el efecto del péptido INF ISD sobre los niveles de ARNm de IL-8 en células THP-1.

20

La Figura 6 muestra el efecto del péptido INF ISD sobre los niveles de ARNm de IL-10 en células THP-1.

La Figura 7 muestra el efecto del péptido INF ISD sobre los niveles de ARNm de NF-kappa B en células THP-1.

25

La Figura 8 muestra el efecto del péptido INF ISD sobre los niveles de ARNm del gen RPL13a en las células THP-1.

30

La Figura 9 muestra que en presencia de INF F N.º 2, las células tratadas con LPS liberan cantidades significativamente menores de citocinas. Las BMDC se trataron con LPS durante 16 horas. A continuación, se recogieron los sobrenadantes celulares y se analizaron para determinar el IFN de tipo I utilizando un bioensayo. Antes de que las células de tratamiento con LPS fueran pretratadas con INF F N.º 2, con el mutante de delección DI6 o no pretratado con ningún péptido.

35

La Figura 10 muestra la cinética de expresión del gen de la enzima relacionada con la inflamación y del factor de transcripción de los monocitos THP-1 estimulados con 1 µg/ml de LPS. La expresión génica se expresó como expresión génica relativa hacia la expresión de RPL13a y las células no estimuladas en el tiempo cero (ΔCt). Los datos mostrados son la media + la desviación estándar de dos réplicas biológicas independientes.

40

La Figura 11 muestra los efectos del Péptido INF ISD sobre la expresión de ARNm de NF-kappaB en células THP-1 estimuladas con LPS. Las células THP-1 se incubaron con medio solo, péptido INF ISD 30 µM, 60 µM o 30 µM, péptido de control 60 µM y se estimularon con 1 µg/ml de LPS. Los datos que se muestran son las medianas ± desviación estándar de dos réplicas biológicas independientes.

45

La Figura 12 muestra los efectos del Péptido INF ISD sobre la expresión de ARNm de SP-1 en células THP-1 estimuladas con LPS. Las células THP-1 se incubaron con medio solo, péptido INF ISD 30 µM, 60 µM o péptido de control 30 µM, 60 µM y se estimularon con 1 µg/ml de LPS. Los datos que se muestran son las medianas ± desviación estándar de dos réplicas biológicas independientes.

50

La Figura 13 muestra los efectos del péptido INF ISD sobre la secreción de proteína de IL-8 en células THP-1 estimuladas con LPS. Las células THP-1 se incubaron con medio solo, péptido INF ISD 30 µM o 60 µM o péptido de control 30 µM, 60 µM y se estimularon con 1 µg/ml de LPS. Los datos que se muestran son la mediana ± desviación estándar de tres experimentos independientes realizados por duplicado.

55

La Figura 14 muestra los efectos del péptido INF ISD sobre la secreción de proteína de IL-10 en células THP-1 estimuladas con LPS. Las células THP-1 se incubaron con medio solo, péptido INF ISD 30 µM o 60 µM o péptido de control 30 µM, 60 µM y se estimularon con 1 µg/ml de LPS. Los datos que se muestran son la mediana ± desviación estándar de tres experimentos independientes realizados por duplicado.

60

La Figura 15 muestra el efecto de diferentes estímulos sobre la secreción de IFN-gamma en PBMC. Las PBMC se incubaron con 1 µg/ml o 50 ng/ml de PMA y 1 µg/ml de ionomicina o 10 ng/ml de SEB durante los períodos de tiempo indicados. Los datos que se muestran son las medianas ± desviación estándar de tres réplicas técnicas independientes.

La Figura 16 muestra la cinética de expresión de la expresión de IFN gamma en respuesta al tratamiento con PMA/ionomicina. La expresión génica se expresó como expresión génica relativa hacia la expresión de RPL13a y

las células no estimuladas en el tiempo cero (ΔCt). Los datos que se muestran son las medianas $\pm$ desviación estándar de tres réplicas técnicas independientes.

- 5 La Figura 17 muestra el efecto de INF ISD sobre la secreción de proteína de IFN-gamma en PBMC estimuladas con PMA/ionomicina. Las PBMC se incubaron con medio solo, Flu ISU 30 μM o 60 μM o péptido de control 30 μM o 60 μM , y se estimularon con 50 ng/ml de PMA y 1 $\mu g/ml$ de ionomicina. Los datos mostrados son las medianas $\pm$ desviación estándar de tres experimentos independientes realizados por duplicado.
- 10 La Figura 18 muestra los efectos de SARS ([Seq id 285] AEVQIDRLITGRLQSLQTYVCGGEKEKEK) o Filo ISD ([Seq id 286] GAAIGLAWIPYFGPAAECGGEKEKEK) sobre la expresión de ARNm de TNF-alfa en células THP-1 estimuladas con LPS. Las células THP-1 se incubaron con medio solo, péptido Filo ISD 30 μM , 60 μM o péptido de control 30 μM , 60 μM y se estimularon con 1 $\mu g/ml$ de LPS. Los datos que se muestran son las medianas $\pm$ desviación estándar de dos réplicas biológicas independientes.
- 15 La Figura 19 muestra los efectos de SARS o Filo ISD sobre la expresión de ARNm de IL-1 β en células THP-1 estimuladas con LPS. Las células THP-1 se incubaron con medio solo, péptido Filo ISD 30 μM , 60 μM o péptido de control 30 μM , 60 μM y se estimularon con 1 $\mu g/ml$ de LPS. Los datos que se muestran son las medianas $\pm$ desviación estándar de dos réplicas biológicas independientes.
- 20 La Figura 20 muestra los efectos de SARS o Filo ISD sobre la expresión de ARNm de IL-1 β en células THP-1 estimuladas con LPS. Las células THP-1 se incubaron con medio solo, péptido Filo ISD 30 μM , 60 μM o péptido de control 30 μM , 60 μM y se estimularon con 1 $\mu g/ml$ de LPS. Los datos que se muestran son las medianas $\pm$ desviación estándar de dos réplicas biológicas independientes.
- 25 La Figura 21 muestra que las interacciones entre el Péptido INF ISD (pFlu) y STING dependen de distintos dominios STING. Para investigar más a fondo la interacción entre STING y el péptido INF ISD (pFlu), el dominio C-terminal de STING se expresó con una etiqueta HA en células HEK293. STING estaba en forma de ts o con delecciones. Se usaron lisados de células transfectadas para la reducción usando el péptido INF ISD (pFlu) biotinilado y perlas recubiertas de estreptavidina. A continuación, el eluido de perlas se inmunotransfirió usando anticuerpos contra la
- 30 etiqueta HA. Como se ve en la figura, STING de ts y el mutante de delección DN5 (162-N) se eliminó fácilmente usando el péptido INF ISD (pFlu) mientras que los mutantes de delección DN6 (172-N) no se eliminó. Estos datos indican que los aminoácidos 162-172 son necesarios para las interacciones entre pFlu y STING.

Ejemplos

35 Ejemplo 1: ELISA

Ensayo ELISA de TNF- α

- 40 El sobrenadante de células THP-1 tratadas con péptidos se ensayó en TNF- α ELISA Max TM Deluxe Set humano (Biolegend, n.º 430205). El ensayo ELISA se realizó de acuerdo con el protocolo del fabricante, tal como se indica a continuación. Cada etapa de incubación fue seguida de sellado y agitación en la mesa giratoria a 150-200 rpm, excepto la incubación durante la noche con el anticuerpo de captura, en donde las placas no se agitaron. Un día antes de ejecutar el ELISA, las placas de ensayo de 96 pocillos se cubrieron con el anticuerpo de captura, diluido a 1:200 en
- 45 tampón de recubrimiento a 1x (tampón de recubrimiento a 5x diluido en ddH₂O). Se añadieron 100 μl de esta solución de anticuerpo de captura en todos los pocillos, se sellaron e incubaron durante la noche (16-18 horas) a 4 °C. Al día siguiente, todos los reactivos del conjunto se llevaron a temperatura ambiente (TA) antes de su uso. La placa se lavó 4 veces con un mínimo de 300 μl de tampón de lavado (PBS a 1x, Tween 20 al 0,05 %) por pocillo. El tampón residual en el siguiente lavado se eliminó secando las placas contra el papel absorbente. A continuación, se añadieron 200 μl
- 50 del Diluyente de ensayo A 1x (Diluyente de ensayo A 5x diluido en PBS a pH = 7,4) durante 1 hora para bloquear la unión no específica. Mientras se bloqueaba la placa, se prepararon todas las muestras y estándares (obligatorios para cada placa). Los estándares y las muestras se procesaron por triplicado. Se preparó 1 ml del estándar superior 250 pg/ml en Diluyente de Ensayo A 1x (AD 1x) a partir de la solución madre de TNF α (55 ng/ml). Se realizaron las seis diluciones seriadas al doble del estándar superior de 250 pg/ml, con la concentración estándar de TNF α humano:
- 55 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62,5 pg/ml, 31,2 pg/ml, 15,6 pg/ml, 7,8 pg/ml y 3,9 pg/ml, respectivamente. AD 1x sirve como estándar cero (0 pg/ml). Después de bloquear la placa, se realizó un lavado y se ensayaron 100 μl de estándares y muestras por triplicado y se incubaron durante 2 h a TA. Las muestras no se diluyeron, se ensayó todo el sobrenadante de las células THP-1. Después del lavado, se aplicaron 100 μl del anticuerpo de detección a cada pocillo, se diluyó a 1:200 en AD 1x y se incubó durante 1 hora. La placa se lavó y siguió 30 minutos de incubación con 100 μl de solución
- 60 de Avidina-HRP por pocillo, diluida a 1:1000 en AD 1x. El lavado final se realizó 5 veces con un intervalo de al menos 30 segundos entre los lavados, para disminuir el fondo. A continuación, se aplicaron 100 μl de la solución de sustrato TMB recién mezclada (10 ml por placa, 5 ml de cada uno de los 2 sustratos proporcionados en el conjunto) y se dejaron en la oscuridad durante 15 min. Debe observarse para evitar la saturación de la señal, los pocillos positivos se volvieron azules. Después de la incubación en la oscuridad, la reacción se detuvo con 100 μl de H₂SO₄ 2N por pocillo. Los

pocillos positivos se volvieron amarillos. La absorbancia se leyó a 450 nm y a 570 nm (fondo) en 30 minutos. Los datos se analizaron en el programa Microsoft Excel 2010.

Ejemplo 2: Efecto de los péptidos en las mediciones del nivel de ARNm de citocinas y factores de transcripción mediante QPCT

Cultivo celular

Se cultivaron células THP-1 en medio RPMI suplementado con suero bovino fetal al 10 %, glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin y se utilizó antes del pase 10. Las células se cultivaron en una atmósfera humidificada al 95 % de aire, CO₂ al 5 % a 37 °C.

Aislamiento de ARN

Los ARN de las células THP-1 se aislaron usando RNeasy® Plus Mini Kit (Qiagen, DK) de acuerdo con el protocolo del fabricante. La calidad e integridad de las muestras de ARN aisladas se controló determinando las proporciones de absorbancia A_{260}/A_{280} , A_{260}/A_{230} y las proporciones de ARNr 28S/18S seguidas de rigurosos tratamientos con desoxirribonucleasa I (Ambion® TURBO DNA-free™).

RT-PCR cuantitativa en tiempo real

Se utilizaron 500 ng de ARN total para la síntesis de ADNc utilizando el kit de síntesis de ADNc iScript™ (Bio-Rad, CA EE.UU.) de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes. El análisis de Q-PCR en tiempo real se realizó utilizando un cicladador LightCycler 480 (Roche Diagnostics, DK). Se utilizaron 2 µl de ADNc (de un volumen de reacción total de 20 µl) en una reacción de 20 µl. Las reacciones de Q-PCR en tiempo real contenían 10 µl de SybrGreen 2x Master Mix (Roche Diagnostics, DK), 2 µl de cebador directo (5 pmol/µl), 2 µl de cebador inverso (5 pmol/µl) y 4 µl de agua. Después de la desnaturalización inicial a 95 °C durante 10 minutos, se realizaron amplificaciones por PCR durante 45 ciclos. Las secuencias de cebadores utilizadas en este estudio se muestran en la Tabla 1. El punto de cruce (CP) para cada transcripción se midió y definió a un nivel de fluorescencia constante en el programa informático Light Cycler 480. Los niveles de ARNm para el gen de prueba se normalizaron al valor de *RPL13a* o *RPL37A* y la cuantificación relativa se determinó utilizando el modelo ΔC_t presentado por PE Applied Biosystems (Perkins Elmer, Foster City, CA, Estados Unidos). Para análisis cuantitativo de RT-PCR en tiempo real, se calcularon las desviaciones estándar y se empleó una prueba de la T para comparar los niveles de expresión. Los p-valores $\leq 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Nombre del cebador/gen diana	Secuencia del cebador 5'-3'
IL-2 β directo	GTGGCAATGAGGATGACTTGTTTC
IL-2 β inverso	TAGTGGTGGTCTGGAGATTTCGTA
IL-6 directo	AGCCACTCACCTCTTCAGAAC
IL-6 inverso	GCCTCTTTGCTGCTTTTCACAC
IL-10 directo	GTGATGCCCAAGCTGAGA
IL-10 inverso	CACGGCCTTGCTCTTGTTTT
TNF-alfa directo	CTGCTGCACTTTGGAGTGAT
TNF-alfa inverso	AGATGATCTGACTGCCTGGG
NF- κ B directo	TGAGTCCTGCTCCTTCCA
NF- κ B inverso	GCTTCGGTGTAGCCCAT
RPL13a directo	CATCGTGGCTAAACAGGTACTG
RPL13a inverso	GCACGACCTTGAGGGCAGCA
RPL37A directo	ATTGAAATCAGCCAGCACGC
RPL37A inverso	AGGAACCAACAGTGCCAGATCC

Tratamiento de células/inducción de citocinas

Se analizó la expresión génica de citocinas pro y antiinflamatorias en células THP-1 no diferenciadas, diseñadas como monocitos THP-1. El LPS se usa ampliamente como un inductor potente y prototípico de la producción de citocinas en la inmunidad innata que comienza con la orquestación de los monocitos. Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), como lipopolisacárido (LPS), desempeñan un papel fundamental en el inicio de una variedad de respuestas del hospedador causadas por la infección con bacterias Gram negativas. Tal acción lleva a una respuesta inflamatoria sistémica, por ejemplo, regulación positiva de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, lo que da como resultado la secreción de proteínas citocinas en el torrente sanguíneo.

Las células THP-1 ($1,0 \times 10^6$) se cultivaron en una placa de cultivo de tejidos de 24 pocillos (Corning). Las células se cultivaron con estimulante LPS a 1 µg/ml con o sin los péptidos indicados (a las concentraciones indicadas) durante 4 h. Las concentraciones de LPS y péptidos se eligieron de acuerdo con los estudios preliminares de optimización de

los presentes inventores. Se usó como control el medio RPMI 1640 que contiene suero bovino fetal al 10 %, glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin. Para investigar la expresión génica y la secreción de citocinas, las células se recolectaron a las 4 h, mientras que los sobrenadantes de cultivos libres de células se recogieron y almacenaron a -80 °C. El punto de tiempo de 4 h se ha elegido basándose en la expresión génica publicada anteriormente y la cinética de secreción de citocinas de los monocitos THP-1 estimulados con LPS¹. Los experimentos se realizaron mediante dos réplicas biológicas independientes, partiendo de un nuevo lote de células.

1. Wasaporn Chanput, Jurriaan Mes, Robert A.M. Vreeburg, Huub F.J. Savelkoul and Harry J. Wichers. Transcriptional profiles of LPS-stimulated THP-1 monocytes and macrophages: a tool to study inflammation modulating effects of food-derived compounds. *Food Funct.*, 2010, 1, 254-261.

Ejemplo 3

El choque inflamatorio como consecuencia de la liberación de LPS sigue siendo un problema clínico grave. En los seres humanos, las respuestas inflamatorias al LPS dan como resultado la liberación de citocinas y otros mediadores celulares de los monocitos y macrófagos, que puede causar fiebre, conmoción, insuficiencia orgánica y muerte. En el presente documento, los presentes inventores presentan datos que muestran que el pretratamiento de células con INF F N.º 2 da como resultado una disminución en la liberación de citocinas, incluidas las citocinas proinflamatorias como TNFalfa e IL-6. Por tanto, el tratamiento de pacientes, en el riesgo de desarrollar síndrome séptico, con INF F N.º 2 podría actuar de manera beneficiosa para disminuir la producción de citocinas proinflamatorias y, por lo tanto, disminuir el riesgo de desarrollar el choque, insuficiencia orgánica y muerte. Véase la figura 8.

Referencias

- 25 Cianciolo 1985: Cianciolo GJ, Bogerd H, Snyderman R. Human retrovirus-related synthetic peptides inhibit T lymphocyte proliferation. *Immunol Lett.* 1988 Sep;19(1):7-13.
- Denner 1994: Denner J, Norley S, Kurth R. The immunosuppressive peptide of HIV-1: functional domains and immune response in AIDS patients. *AIDS.* 1994 Aug;8(8):1063-72.
- 30 Harrell 1986: Harrell RA, Cianciolo GJ, Copeland TD, Oroszlan S, Snyderman R. Suppression of the respiratory burst of human monocytes by a synthetic peptide homologous to envelope proteins of human and animal retroviruses. *J Immunol.* 1986 May 15;136(10):3517-20.
- 35 Kleinerman 1987: Kleinerman ES, Lachman LB, Knowles RD, Snyderman R, Cianciolo GJ. A synthetic peptide homologous to the envelope proteins of retroviruses inhibits monocyte-mediated killing by inactivating interleukin 1. *J Immunol.* 1987 Oct 1;139(7):2329-37.
- Mangeney 1998: Mangeney M, Heidmann T. Tumor cells expressing a retroviral envelope escape immune rejection *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998 Dec 8;95(25): 14920-5.
- 40 [Haraguchi 1995: Haraguchi S, Good RA, James-Yarish M, Cianciolo GJ, Day NK. Induction of intracellular cAMP by a synthetic retroviral envelope peptide: a possible mechanism of immunopathogenesis in retroviral infections. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995 Jun 6;92(12):5568-71.
- 45 Haraguchi 1995a: Haraguchi S, Good RA, James-Yarish M, Cianciolo GJ, Day NK. Differential modulation of Th1- and Th2-related cytokine mRNA expression by a synthetic peptide homologous to a conserved domain within retroviral envelope protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995 Apr 11;92(8):3611-5. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995 Sep 12;92(19):9009
- 50 Haraguchi 2008: Haraguchi S, Good RA, Day-Good NK. A potent immunosuppressive retroviral peptide: cytokine patterns and signaling pathways. *Immunol Res.* 2008;41(1):46-55. Review.
- 55 Mangeney 2007: Mangeney M, Renard M, Schlecht-Louf G, Bouallaga I, Heidmann O, Letzelter C, Richaud A, Ducos B, Heidmann T. Placental syncytins: Genetic disjunction between the fusogenic and immunosuppressive activity of retroviral envelope proteins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007 Dec 18;104(51):20534-9.
- Sander 1993: Sander HM, Morris LF, and Menter A. *J Am Acad Dermatol.* The annual cost of psoriasis. 1993. vol 28 (3) p 422-5
- 60 Funding *et al.*, *J Invest. Dermatol.* 2008; in press : Funding AT, Johansen C, Gaestel M, Bibby BM, Lilleholt LL, Kragballe K, Iversen L. Reduced oxazolone-induced skin inflammation in MAPKAP kinase 2 knockout mice. *J Invest Dermatol.* 2009 Apr;129(4):891-8.

- Kim SD, Kim YK, Lee HY, Kim YS, Jeon SG, Baek SH, Song DK, Ryu SH, Bae YS. The agonists of formyl peptide receptors prevent development of severe sepsis after microbial infection. *J Immunol.* 1 de octubre de 2010;185(7):4302-10. Epub 3 de septiembre de 2010. PubMed PMID: 20817875
- 5 Hillenbrand A, Knippschild U, Weiss M, Schrezenmeier H, Henne-Bruns D, Huber-Lang M, Wolf AM. Sepsis induced changes of adipokines and cytokines - septic patients compared to morbidly obese patients. *BMC Surg.* 2010 Sep 9;10:26. PubMed PMID: 20825686; PubMed Central PMCID: PMC2944119
- 10 Hamishehkar H, Beigmohammadi MT, Abdollahi M, Ahmadi A, Mahmoodpour A, Mirjalili MR, Abrishami R, Khoshayand MR, Eslami K, Kanani M, Baeeri M, Mojtahedzadeh M. Identification of enhanced cytokine generation following sepsis. Dream of magic bullet for mortality prediction and therapeutic evaluation. *Daru.* 2010;18(3):155-62. PubMed PMID: 22615611; PubMed Central PMCID: PMC3304360.
- 15 Delavallee L, Duvallet E, Semerano L, Assier E, Boissier MC. Anti-cytokine vaccination in autoimmune diseases. *Swiss Med Wkly.* 1 de noviembre de 2010;140:w13108. doi: 10.4414/smw.2010.13108. Review. PubMed PMID: 21043003.
- 20 Finkelman FD, Hogan SP, Hershey GK, Rothenberg ME, Wills-Karp M. Importance of cytokines in murine allergic airway disease and human asthma. *J Immunol.* 15 de febrero de 2010;184(4):1663-74. Review. PubMed PMID: 20130218.
- Corren J. Cytokine inhibition in severe asthma: current knowledge and future directions. *Curr Opin Pulm Med.* enero de 2011;17(1):29-33. Review. PubMed PMID: 21330823.
- 25 de Paz B, Alperi-Lopez M, Ballina-Garda FJ, Prado C, Gutierrez C, Suarez A. Cytokines and regulatory T cells in rheumatoid arthritis and their relationship with response to corticosteroids. *J Rheumatol.* 2010 Dec;37(12):2502-10. Epub 010 Oct 15. PubMed PMID: 20952465.
- 30 Malaviya AM. Cytokine network and its manipulation in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India.* Junio de 2006;54 Suplemento:15-8. Review. PubMed PMID: 16909710.
- 35 Broos S, Lundberg K, Akagi T, Kadowaki K, Akashi M, Greiff L, Borrebaeck CA, Lindstedt M. Immunomodulatory nanoparticles as adjuvants and allergen-delivery system to human dendritic cells: Implications for specific immunotherapy. *Vaccine.* 12 de julio de 2010;28(31):5075-85. Epub 15 de mayo de 2010. PubMed PMID: 20478343.
- 40 Morimoto Y, Ogami A, Todoroki M, Yamamoto M, Murakami M, Hirohashi M, Oyabu T, Myojo T, Nishi K, Kadoya C, Yamasaki S, Nagatomo H, Fujita K, Endoh S, Uchida K, Yamamoto K, Kobayashi N, Nakanishi J, Tanaka I. Expression of inflammation-related cytokines following intratracheal instillation of nickel oxide nanoparticles. *Nanotoxicology.* junio de 2010;4(2):161-76. PubMed PMID: 20795893
- 45 Summer B, Paul C, Mazoochian F, Rau C, Thomsen M, Banke I, Gollwitzer H, Dietrich KA, Mayer-Wagner S, Ruzicka T, Thomas P. Nickel (Ni) allergic patients with complications to Ni containing joint replacement show preferential IL-17 type reactivity to Ni. *Contact Dermatitis.* 2010 Jul;63(1): 15-22. PubMed PMID: 20597929.
- Schutte RJ, Xie L, Klitzman B, Reichert WM. *In vivo* cytokine-associated responses to biomaterials. *Biomaterials.* enero de 2009;30(2):160-8. Epub 11 de octubre de 2008. PubMed PMID: 18849070; PubMed Central PMCID: PMC2621303.
- 50 Rodriguez A, Meyerson H, Anderson JM. Quantitative *in vivo* cytokine analysis at synthetic biomaterial implant sites. *J Biomed Mater Res A.* 2009 Apr;89(1):152-9. PubMed PMID: 18431759.
- 55 Roberts-Thomson IC, Fon J, Uylaki W, Cummins AG, Barry S. Cells, cytokines and inflammatory bowel disease: a clinical perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* diciembre de 2011;5(6):703-16. Review. PubMed PMID: 22017698.
- Rogler G, Andus T. Cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Surg.* abril de 1998;22(4):382-9. Review. PubMed PMID: 9523521.

60 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> SKAU ApS

<120> Uso de dominios inmunosupresores como medicamentos

<130> 10080/DK
 <160> 287
 5 <170> PatentIn versión 3.5
 <210> 1
 <211> 27
 10 <212> PRT
 <213> Desconocido
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 15 <400> 1
 Val Gln Val Thr Pro His His Val Leu Val Asp Glu Tyr Thr Gly Glu
 1 5 10 15
 Trp Val Asp Ser Gln Phe Ile Asn Gly Lys Cys
 20 25
 <210> 2
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Desconocido
 25 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 <400> 2
 Asp Arg Gly Trp Gly Asn Gly Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly
 30 1 5 10
 <210> 3
 <211> 17
 <212> PRT
 35 <213> Desconocido
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 40 <400> 3
 Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Val Gln Tyr Leu Tyr
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 4
 45 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Desconocido
 <220>
 50 <223> Secuencia desconocida o artificial
 <400> 4

	Gly	Leu	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Asn	Gly	Trp	Glu	Gly
	1				5					10					15	

5 <210> 5
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Desconocido

10 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 <400> 5

	Gly	Phe	Thr	Cys	Thr	Gly	Val	Val	Thr	Glu	Ala	Glu	Thr	Tyr	Thr	Asn
	1				5					10					15	

15 Phe Val Gly Tyr Val Thr
 20

15 <210> 6
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Desconocido

20 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 <400> 6

25

	Ser	Leu	His	Asn	Pro	Tyr	Pro	Asp	Tyr	Arg	Trp	Leu	Arg	Thr	Val	Lys
	1				5					10					15	

Thr Thr

30 <210> 7
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Desconocido

35 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 <400> 7

	Gly	Asp	Ala	Ala	Trp	Asp	Phe	Gly	Ser	Val	Gly	Gly	Val	Phe	Asn	Ser
	1				5					10					15	

Leu Gly Lys

40 <210> 8
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Desconocido

45 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 8

Gly Gly Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Ile Gly Gly Val Phe Thr Ser
1 5 10 15

Val Gly Lys

5 <210> 9
<211> 19
<212> PRT
<213> Desconocido

10 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 9

Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Leu Gly Gly Val Phe Thr Ser
1 5 10 15

Val Gly Lys

15 <210> 10
<211> 19
<212> PRT
20 <213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

25 <400> 10

Gly Glu Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Leu Leu Thr Ser
1 5 10 15

Leu Gly Lys

30 <210> 11
<211> 19
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
35 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 11

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

Ser Ile Gly

40 <210> 12
<211> 19
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

5 <400> 12

Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Ile Phe Thr
1 5 10 15

Ser Leu Gly

<210> 13

10 <211> 19

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 13

Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Val Phe Asn
1 5 10 15

Ser Ile Gly

20

<210> 14

<211> 19

<212> PRT

<213> Desconocido

25

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 14

30

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

Ser Val Gly

<210> 15

<211> 19

35 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

40

<400> 15

Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Val Phe Thr
1 5 10 15

Ser Val Gly

<210> 16
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Desconocido
 5
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 <400> 16
 10
 Ile Gly Asp Asp Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Ile Leu Asn
 1 5 10 15
 Ser Val Gly
 <210> 17
 <211> 19
 15 <212> PRT
 <213> Desconocido
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 20 <400> 17
 Val Gly Ser Ala Phe Trp Asn Ser Asp Gln Arg Phe Ser Ala Ile Asn
 1 5 10 15
 Leu Met Asp
 25 <210> 18
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Desconocido
 30 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 <400> 18
 Asp Arg Gly Trp Gly Asn Gly Cys Ala Leu Phe Gly Lys Gly
 35 1 5 10
 <210> 19
 <211> 19
 <212> PRT
 40 <213> Desconocido
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 45 <400> 19
 Thr Gly Glu His Ser Trp Asp Phe Gly Ser Thr Gly Gly Phe Phe Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Gly

<210> 20
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Desconocido
 5
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 <400> 20
 10
 Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Phe Phe Thr
 1 5 10 15
 Ser Leu Gly
 <210> 21
 <211> 19
 15 <212> PRT
 <213> Desconocido
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 20 <400> 21
 Ile Gly Asp Asp Ala Trp Asp Phe Gly Ser Thr Gly Gly Ile Phe Asn
 1 5 10 15
 Thr Ile Gly
 25 <210> 22
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Desconocido
 30 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 <400> 22
 Ser Ser Ala Phe Trp Asn Ser Asp Glu Pro Phe His Phe Ser Asn Leu
 1 5 10 15
 Ile Ser Ile Ile
 20
 35 <210> 23
 <211> 20
 <212> PRT
 40 <213> Desconocido
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 45 <400> 23

Gly Asp Asp Ala Trp Asp Phe Gly Ser Thr Gly Gly Ile Phe Asn Thr
1 5 10 15

Ile Gly Lys Ala
20

<210> 24

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 24

Ser Ser Ala Tyr Trp Ser Ser Ser Glu Pro Phe Thr Ser Ala Gly Ile
1 5 10 15

Met Arg Ile Leu
20

15 <210> 25

<211> 20

<212> PRT

<213> Desconocido

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 25

Gly Ser Ser Ser Trp Asp Phe Ser Ser Ala Gly Gly Phe Phe Gly Ser
1 5 10 15

Ile Gly Lys Ala
20

25

<210> 26

<211> 20

<212> PRT

30 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 26

Gly Asp Ala Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Phe Met Thr Ser
1 5 10 15

Ile Gly Arg Ala
20

40 <210> 27

<211> 14

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

5

<400> 27

Asp Arg Gly Trp Gly Asn His Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly
1 5 10

10

<210> 28

<211> 20

<212> PRT

<213> Desconocido

15

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 28

Gly Glu Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Ala Gly Gly Phe Phe Thr Ser
1 5 10 15

Val Gly Arg Gly
20

20

<210> 29

<211> 20

<212> PRT

25

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

30

<400> 29

Gly Glu Ala Ala Trp Asp Phe Gly Ser Ala Gly Gly Phe Phe Gln Ser
1 5 10 15

Val Gly Arg Gly
20

35

<210> 30

<211> 20

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

40

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 30

Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Val Phe Asn
1 5 10 15

Ser Leu Gly Lys
20

<210> 31
 <211> 19
 <212> PRT
 5 <213> Desconocido

 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 10 <400> 31

 Val Gly Glu His Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Met Leu Ser
 1 5 10 15

 Ser Val Gly

 <210> 32
 15 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Desconocido

 <220>
 20 <223> Secuencia desconocida o artificial

 <400> 32

 Val Leu Gly Glu His Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Val Met
 1 5 10 15

 Thr Ser Ile Gly
 20
 25
 <210> 33
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Desconocido
 30
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

 <400> 33
 35
 Ile Gly Glu His Ala Trp Asp Phe Gly Ser Ala Gly Gly Phe Phe Ser
 1 5 10 15

 Ser Ile Gly

 <210> 34
 <211> 19
 40 <212> PRT
 <213> Desconocido

 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 45
 <400> 34

Leu Gly Glu His Ala Trp Asp Phe Gly Ser Thr Gly Gly Phe Leu Ser
1 5 10 15

Ser Ile Gly

<210> 35
<211> 19
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 35

Val Gly Glu His Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Ile Leu Ser
1 5 10 15

Ser Val Gly

<210> 36
<211> 14
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 36

Asp Arg Gly Trp Gly Asn His Cys Gly Phe Phe Gly Lys Gly
1 5 10

<210> 37
<211> 19
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 37

Ile Gly Glu His Ala Trp Asp Phe Gly Ser Ala Gly Gly Phe Leu Ser
1 5 10 15

Ser Ile Gly

<210> 38
<211> 19
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 38

Ile Gly Glu His Ala Trp Asp Phe Gly Ser Thr Gly Gly Phe Leu Thr
1 5 10 15

Ser Val Gly

<210> 39

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

10

<400> 39

Ile Gly Glu His Ala Trp Asp Phe Gly Ser Thr Gly Gly Phe Leu Ala
1 5 10 15

Ser Val Gly

15 <210> 40

<211> 19

<212> PRT

<213> Desconocido

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 40

Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Ile Gly Gly Val Phe Thr
1 5 10 15

Ser Leu Gly

25

<210> 41

<211> 19

<212> PRT

30 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 41

Val Gly Ser Ser Ser Trp Asp Phe Ser Ser Thr Ser Gly Phe Phe Ser
1 5 10 15

Ser Val Gly

<210> 42

40 <211> 19

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 42

Val	Gly	Arg	Ser	Ser	Trp	Asp	Phe	Ser	Ser	Ala	Gly	Gly	Phe	Phe	Ser
1				5					10					15	

5 Ser Val Gly

<210> 43

<211> 19

<212> PRT

10 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15 <400> 43

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

Ser Val Gly

<210> 44

20 <211> 14

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

25 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 44

Asn	Arg	Gly	Trp	Gly	Thr	Gly	Cys	Phe	Lys	Trp	Gly	Ile	Gly
1				5					10				

30 <210> 45

<211> 14

<212> PRT

<213> Desconocido

35 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 45

40 <210> 46

<211> 23

<212> PRT

<213> Desconocido

Asn	Arg	Gly	Trp	Gly	Thr	Gly	Cys	Phe	Glu	Trp	Gly	Leu	Gly
1				5					10				

<210> 46

<211> 23

45 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

50 <400> 46

His Val Ala Gly Arg Tyr Ser Lys His Gly Met Ala Gly Ile Gly Ser
1 5 10 15

Val Trp Glu Asp Leu Val Arg
20

<210> 47
<211> 14
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial
<400> 47

Val Asp Lys Tyr Arg Arg Phe Gly Thr Ala Gly Val Gly Gly
1 5 10

<210> 48
<211> 17
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial
<400> 48

Gly Leu Ile His Leu His Arg Asn Ile Val Asp Val Gln Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

Gly

<210> 49
<211> 17
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 49

Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Val Gln Tyr Met Tyr
1 5 10 15

Gly

<210> 50
<211> 17
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 50

Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Thr Gln Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

Gly

5 <210> 51
<211> 24
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 51

Asn Thr Thr Leu Leu Asn Gly Ser Ala Phe Gln Leu Ile Cys Pro Tyr
1 5 10 15

Gly Trp Val Gly Arg Val Glu Cys
20

15 <210> 52
<211> 19
<212> PRT
<213> Desconocido

20 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 52

25 Ser Tyr Phe Gln Gln Tyr Met Leu Lys Gly Gln Tyr Gln Tyr Trp Phe
1 5 10 15

Asp Leu Glu

<210> 53
<211> 24
30 <212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 53

Asn Thr Thr Leu Leu Asn Gly Pro Ala Phe Gln Met Val Cys Pro Leu
1 5 10 15

Gly Trp Thr Gly Thr Val Ser Cys
20

40 <210> 54
<211> 19
<212> PRT
<213> Desconocido

ES 2 877 553 T3

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 54

5

Ser Tyr Phe Gln Gln Tyr Met Leu Lys Gly Glu Tyr Gln Tyr Trp Phe

1

5

10

15

Asp Leu Glu

<210> 55

<211> 22

10

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15

<400> 55

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

Thr Gly Thr Ile Glu Cys
20

20

<210> 56

<211> 20

<212> PRT

<213> Desconocido

25

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 56

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

Phe Asp Leu Asp
20

30

<210> 57

<211> 22

<212> PRT

35

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

40

<400> 57

Thr Leu Leu Asn Gly Ser Ala Phe Tyr Leu Val Cys Pro Ile Gly Trp
1 5 10 15

Thr Gly Val Ile Glu Cys
20

5 <210> 58
<211> 19
<212> PRT
<213> Desconocido

10 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial
<400> 58

Ser Tyr Phe Gln Gln Tyr Met Leu Lys Gly Glu Tyr Gln Tyr Trp Phe
1 5 10 15

Asp Leu Asp

15 <210> 59
<211> 22
<212> PRT
<213> Desconocido

20 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial
<400> 59

Thr Leu Leu Asn Gly Pro Ala Phe Gln Leu Val Cys Pro Tyr Gly Trp
1 5 10 15

Thr Gly Thr Ile Glu Cys
20

25
30 <210> 60
<211> 23
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial
35 <400> 60

Asp Asn Tyr Phe Gln Gln Tyr Met Leu Lys Gly Lys Tyr Gln Tyr Trp
1 5 10 15

Phe Asp Leu Glu Ala Thr Asp
20

40 <210> 61
<211> 22
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

5 <400> 61

Thr Leu Leu Asn Gly Ser Ala Phe Gln Met Val Cys Pro Phe Gly Trp

1

5

10

15

Thr Gly Gln Val Glu Cys

20

<210> 62

10 <211> 23

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 62

Asp Ser Tyr Phe Gln Gln Tyr Met Leu Lys Gly Glu Tyr Gln Tyr Trp

1

5

10

15

Phe Asp Leu Asp Ala Lys Asp

20

20

<210> 63

<211> 22

<212> PRT

<213> Desconocido

25

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 63

30

Gly Val Tyr Pro Phe Met Trp Gly Gly Ala Tyr Cys Phe Cys Asp Thr

1

5

10

15

Glu Asn Thr Gln Val Ser

20

<210> 64

<211> 23

35 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

40 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 64

Ala Pro Phe Gly Cys Glu Ile Tyr Thr Asn Pro Ile Arg Ala Glu Asn
1 5 10 15

Cys Ala Val Gly Ser Ile Pro
20

<210> 65
<211> 22
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 65

Ser Asp Phe Gly Gly Ile Ala Thr Val Lys Tyr Ser Ala Ser Lys Ser
1 5 10 15

Gly Lys Cys Ala Val His
20

<210> 66
<211> 28
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 66

Phe Ser Thr Ala Asn Ile His Pro Glu Phe Arg Leu Gln Ile Cys Thr
1 5 10 15

Ser Tyr Val Thr Cys Lys Gly Asp Cys His Pro Pro
20 25

<210> 67
<211> 15
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 67

Gly Val Tyr Pro Phe Met Trp Gly Gly Ala Tyr Cys Phe Cys Asp
1 5 10 15

<210> 68
<211> 19
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 68

Gly Asp Cys His Pro Pro Lys Asp His Ile Val Thr His Pro Gln Tyr
1 5 10 15

His Ala Gln

5

<210> 69
<211> 12
<212> PRT
<213> Desconocido

10

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 69

15

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

<210> 70
<211> 17
<212> PRT
<213> Desconocido

20

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

25

<400> 70

Val His Cys Ala Ala Glu Cys His Pro Pro Lys Asp His Ile Val Asn
1 5 10 15

Tyr

30

<210> 71
<211> 20
<212> PRT
<213> Desconocido

35

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 71

Pro Ala Ser His Thr Thr Leu Gly Val Gln Asp Ile Ser Ala Thr Ala
1 5 10 15

Met Ser Trp Val
20

40

<210> 72
<211> 30
<212> PRT
<213> Desconocido

45

ES 2 877 553 T3

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 72

5

Ala Cys Thr Phe Trp Ala Val Asn Ala Tyr Ser Ser Gly Gly Tyr Ala
1 5 10 15

Gln Leu Ala Ser Tyr Phe Asn Pro Gly Gly Ser Tyr Tyr Lys
20 25 30

<210> 73

<211> 27

10

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15

<400> 73

Gln Tyr His Pro Thr Ala Cys Glu Val Glu Pro Ala Phe Gly His Ser
1 5 10 15

Asp Ala Ala Cys Trp Gly Phe Pro Thr Asp Thr
20 25

20

<210> 74

<211> 23

<212> PRT

<213> Desconocido

25

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 74

Met Ser Val Phe Ala Leu Ala Ser Tyr Val Gln His Pro His Lys Thr
1 5 10 15

Val Arg Val Lys Phe His Thr
20

30

<210> 75

<211> 36

<212> PRT

35

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

40

<400> 75

ES 2 877 553 T3

Gly Ile Ile Arg Thr Leu Pro Asp Gly Cys His Tyr Ile Ser Asn Lys
1 5 10 15

Gly Val Asp Arg Val Gln Val Gly Asn Thr Val Tyr Tyr Leu Ser Lys
20 25 30

Glu Val Gly Lys

35

<210> 76

<211> 22

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

10

<400> 76

Asn Val Thr Thr Glu His Pro Phe Cys Asn Met Pro His Gly Gln Leu
1 5 10 15

Glu Val Gln Val Pro Pro
20

15

<210> 77

<211> 20

<212> PRT

<213> Desconocido

20

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 77

Asp Pro Gly Asp Leu Val Glu Tyr Ile Met Asn Tyr Thr Gly Asn Gln
1 5 10 15

Gln Ser Arg Trp
20

25

<210> 78

<211> 23

<212> PRT

30

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35

<400> 78

ES 2 877 553 T3

Gly Ser Pro Asn Cys His Gly Pro Asp Trp Ala Ser Pro Val Cys Gln
1 5 10 15

Arg His Ser Pro Asp Cys Ser
20

5 <210> 79
<211> 15
<212> PRT
<213> Desconocido

10 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial
<400> 79

Arg Leu Val Gly Ala Thr Pro Glu Arg Pro Arg Leu Arg Leu Val
1 5 10 15

15 <210> 80
<211> 13
<212> PRT
<213> Desconocido

20 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial
<400> 80

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

25 <210> 81
<211> 18
<212> PRT
30 <213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial
35 <400> 81

Gly Glu Val Trp Val Thr Pro Val Ile Gly Ser Gln Ala Arg Lys Cys
1 5 10 15

Gly Leu

40 <210> 82
<211> 17
<212> PRT
<213> Desconocido

45 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial
<400> 82

Gln His Met Glu Leu Leu Glu Ser Ser Val Ile Pro Leu Val His Pro
1 5 10 15

Leu

<210> 83

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 83

Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Val Leu Thr
1 5 10 15

Ser Ile Gly

15 <210> 84

<211> 19

<212> PRT

<213> Desconocido

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 84

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

Ser Ile Gly

25

<210> 85

<211> 14

<212> PRT

30 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 85

Asn Arg Gly Trp Asn Asn Gly Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly
1 5 10

<210> 86

40 <211> 14

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

45 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 86

ES 2 877 553 T3

		His	Ile	Arg	Ala	Gly	Pro	Tyr	Gly	His	Ala	Thr	Val	Glu	Met			
		1				5					10							
	<210>	87																
	<211>	15																
5	<212>	PRT																
	<213>	Desconocido																
	<220>																	
	<223>	Secuencia desconocida o artificial																
10	<400>	87																
		Pro	Glu	Trp	Ile	His	Ala	His	Thr	Thr	Ser	Asp	Pro	Trp	His	Pro		
		1				5					10				15			
	<210>	88																
	<211>	18																
	<212>	PRT																
	<213>	Desconocido																
	<220>																	
	<223>	Secuencia desconocida o artificial																
	<400>	88																
		Pro	Gly	Pro	Leu	Gly	Leu	Lys	Phe	Lys	Thr	Val	Arg	Pro	Val	Ala	Leu	
		1				5					10				15			
25		Pro Arg																
	<210>	89																
	<211>	21																
	<212>	PRT																
30	<213>	Desconocido																
	<220>																	
	<223>	Secuencia desconocida o artificial																
35	<400>	89																
		Ala	Leu	Ala	Pro	Pro	Arg	Asn	Val	Arg	Val	Thr	Gly	Cys	Tyr	Gln	Cys	
		1				5					10					15		
		Gly	Thr	Pro	Ala	Leu												
		20																
	<210>	90																
	<211>	20																
	<212>	PRT																
	<213>	Desconocido																
	<220>																	
	<223>	Secuencia desconocida o artificial																
	<400>	90																

Glu Gly Leu Ala Pro Gly Gly Gly Asn Cys His Leu Thr Val Asn Gly
1 5 10 15

Glu Asp Val Gly
20

<210> 91

<211> 17

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 91

Cys Lys Leu Lys Leu Cys Gly Val Leu Gly Leu Arg Leu Met Asp Gly
1 5 10 15

Thr

15 <210> 92

<211> 23

<212> PRT

<213> Desconocido

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 92

Arg Ala Ser Ala Arg Val Ile Asp Pro Ala Ala Gln Ser Phe Thr Gly
1 5 10 15

Val Val Tyr Gly Thr His Thr
20

25

<210> 93

<211> 24

<212> PRT

30 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 93

Thr Ala Val Ser Glu Thr Arg Gln Thr Trp Ala Glu Trp Ala Ala Ala
1 5 10 15

His Trp Trp Gln Leu Thr Leu Gly
20

40 <210> 94

<211> 20

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

5 <400> 94

Asn Pro Pro Asp Cys Pro Gly Val Gly Thr Gly Cys Thr Ala Cys Gly
 1 5 10 15

Val Tyr Leu Asp
 20

10 <210> 95
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Desconocido

15 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 95

Arg Lys Val Cys Ile Gln Leu Gly Thr Glu Gln Thr Cys Lys Thr Ile
 1 5 10 15

Asp Ser Asn Asp Cys
 20

20 <210> 96
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Desconocido

25 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 96

30 Asp Thr Leu Leu Phe Leu Gly Pro Leu Glu Glu Gly Gly Met Ile Phe
 1 5 10 15

Lys Gln Trp Cys Thr Thr Thr Cys Gln Phe Gly Asp Pro Gly Asp Ile
 20 25 30

Met

35 <210> 97
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Desconocido

<220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

40 <400> 97

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

Tyr Asp Gly Asn Thr Val Ser Gly
20

<210> 98
<211> 15
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial
<400> 98

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

<210> 99
<211> 17
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial
<400> 99

Gly Ser Gly Val Gly Phe Asn Leu Val Cys Ser Val Ser Leu Thr Glu
1 5 10 15

Cys

<210> 100
<211> 22
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 100

Lys Ala Cys Asp Ser Ala Met Cys Tyr Gly Ser Ser Thr Ala Asn Leu
1 5 10 15

Val Arg Gly Gln Asn Thr
20

<210> 101
<211> 30
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 101

ES 2 877 553 T3

Gly Lys Gly Gly His Ser Gly Ser Lys Phe Met Cys Cys His Asp Lys
1 5 10 15

Lys Cys Ser Ala Thr Gly Leu Val Ala Ala Ala Pro His Leu
20 25 30

<210> 102

5 <211> 19

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 102

Asp Asp Gly Ala Pro Gln Cys Gly Val His Cys Trp Phe Lys Lys Ser
1 5 10 15

Gly Glu Trp

15

<210> 103

<211> 22

<212> PRT

<213> Desconocido

20

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 103

25

Lys His Asp Glu Leu Cys Thr Gly Pro Cys Pro Val Asn Ile Asn His
1 5 10 15

Gln Thr Gly Trp Leu Thr
20

<210> 104

<211> 22

30 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35

<400> 104

Trp Gly Cys Glu Glu Phe Gly Cys Leu Ala Val Ser Asp Gly Cys Val
1 5 10 15

Phe Gly Ser Cys Gln Asp
20

40 <210> 105

<211> 24

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

5 <400> 105

Gly	Asn	Gly	Val	Pro	Arg	Phe	Asp	Tyr	Leu	Cys	His	Leu	Ala	Ser	Arg
1				5					10					15	

Lys	Glu	Val	Ile	Val	Arg	Lys	Cys
			20				

10 <210> 106

<211> 14

<212> PRT

<213> Desconocido

15 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 106

Ser	Cys	Ala	Gly	Cys	Ile	Asn	Cys	Phe	Gln	Asn	Ile	His	Cys
1				5					10				

20 <210> 107

<211> 17

<212> PRT

25 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

30 <400> 107

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

Thr

35 <210> 108

<211> 13

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

40 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 108

Gly	Ser	Phe	Ser	Pro	Lys	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Arg	Cys
1				5					10			

45 <210> 109

<211> 27

<212> PRT

<213> Desconocido

50

ES 2 877 553 T3

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 109

5

Glu Asn Lys Cys Phe Glu Gln Cys Gly Gly Trp Gly Cys Gly Cys Phe
1 5 10 15

Asn Val Asn Pro Ser Cys Leu Phe Val His Thr
20 25

<210> 110

<211> 21

10

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15

<400> 110

Trp Gly Ser Val Ser Leu Ser Leu Asp Ala Glu Gly Ile Ser Gly Ser
1 5 10 15

Asn Ser Phe Ser Phe
20

20

<210> 111

<211> 13

<212> PRT

<213> Desconocido

25

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 111

Arg Gln Gly Phe Leu Gly Glu Ile Arg Cys Asn Ser Glu
1 5 10

30

<210> 112

<211> 23

<212> PRT

35

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

40

<400> 112

Ala His Glu Ser Cys Leu Arg Ala Pro Asn Leu Val Ser Tyr Lys Pro
1 5 10 15

Met Ile Asp Gln Leu Glu Cys
20

ES 2 877 553 T3

<210> 113
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Desconocido
 5
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 <400> 113
 10
 Asp Pro Phe Val Val Phe Glu Arg Gly Ser Leu Pro Gln Thr Arg
 1 5 10 15
 <210> 114
 <211> 17
 15 <212> PRT
 <213> Desconocido
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 20 <400> 114
 Gln Ala Phe Ser Lys Gly Ser Val Gln Ala Asp Leu Thr Leu Met Phe
 1 5 10 15
 Asp
 25 <210> 115
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Desconocido
 30 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 <400> 115
 Cys Asp Ala Ala Phe Leu Asn Leu Thr Gly Cys Tyr Ser Cys Asn Ala
 1 5 10 15
 35 Gly
 <210> 116
 <211> 19
 <212> PRT
 40 <213> Desconocido
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 45 <400> 116
 Cys Gln Ile Leu His Phe Thr Val Pro Glu Val Glu Glu Glu Phe Met
 1 5 10 15
 Tyr Ser Cys

5 <210> 117
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Desconocido
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 <400> 117
 Ser Thr Val Val Asn Pro Lys Ser Gly Ser Trp Asn
 1 5 10
 15 <210> 118
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Desconocido
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 20 <400> 118
 Phe Phe Asp Trp Phe Ser Gly Leu Met Ser Trp Phe Gly Gly Pro Leu
 1 5 10 15
 Lys
 25 <210> 119
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Desconocido
 30 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 <400> 119
 Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly
 1 5 10 15
 35 <210> 120
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Desconocido
 40 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 45 <400> 120
 Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly
 1 5 10 15
 50 <210> 121
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Desconocido
 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 121

5 Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
 1 5 10 15

<210> 122

<211> 16

<212> PRT

10 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15 <400> 122

 Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Gln Gly
 1 5 10 15

<210> 123

20 <211> 16

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

25 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 123

 Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly
 1 5 10 15

30 <210> 124

<211> 16

<212> PRT

<213> Desconocido

35 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 124

40 <210> 125

 Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Ser Gly
 1 5 10 15

<210> 125

<211> 16

45 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

50 <400> 125

 Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Pro Gly
 1 5 10 15

55 <210> 126

<211> 16

<212> PRT
 <213> Desconocido

 <220>
 5 <223> Secuencia desconocida o artificial

 <400> 126

 Gly Phe Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Leu Glu Gly Gly Trp Glu Gly
 1 5 10 15

 10
 <210> 127
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Desconocido

 15
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

 <400> 127

 20
 Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val Ala Thr Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly
 1 5 10 15

 <210> 128
 <211> 17
 25 <212> PRT
 <213> Desconocido

 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

 30
 <400> 128

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

 Ala

 35 <210> 129
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Desconocido

 40 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

 <400> 129

 Thr Asn Glu Ala Val Val Ser Leu Thr Asn Gly Met Ser Val Leu
 1 5 10 15

 45
 <210> 130
 <211> 13
 <212> PRT
 50 <213> Desconocido

 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 130

Val Ile Arg Phe Gln Gln Leu Asn Lys Arg Leu Leu Glu
1 5 10

5 <210> 131
<211> 10
<212> PRT
<213> Desconocido

10 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 131

Arg Glu Phe Ser Ser Asn Ala Gly Leu Thr
1 5 10

15 <210> 132
<211> 14
<212> PRT
20 <213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

25 <400> 132

Met Leu Thr Asp Arg Glu Leu Thr Ser Ile Val Gly Gly Met
1 5 10

30 <210> 133
<211> 16
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
35 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 133

Tyr Val Ile Gln Leu Pro Leu Phe Gly Val Met Asp Thr Asp Cys Trp
1 5 10 15

40 <210> 134
<211> 21
<212> PRT
<213> Desconocido

45 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 134

50 Cys Leu Ala Arg Ala Asp Asn Gly Trp Tyr Cys His Asn Ala Gly Ser
1 5 10 15

Leu Ser Tyr Phe Pro
20

<210> 135
 <211> 16
 <212> PRT
 5 <213> Desconocido

 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 10 <400> 135

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

 <210> 136
 15 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Desconocido

 <220>
 20 <223> Secuencia desconocida o artificial

 <400> 136

 Tyr Asp Cys Lys Ile Ser Thr Ser Lys Thr Tyr Val Ser Thr Ala Val
 1 5 10 15

 Leu Thr Thr Met Gly
 20
 25
 <210> 137
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Desconocido
 30
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

 <400> 137
 35

 Val Ser Cys Tyr Gly His Asn Ser Cys Thr Val Ile Asn
 1 5 10

 <210> 138
 <211> 22
 40 <212> PRT
 <213> Desconocido

 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 45
 <400> 138

 Glu Ser Leu Val Ile Ile Ser Pro Ser Val Ala Asp Leu Asp Pro Tyr
 1 5 10 15

 Asp Arg Ser Leu His Ser
 20

<210> 139
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Desconocido
 5
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 <400> 139
 10
 Pro Leu Ser Phe Pro Asp Asp Lys Phe Asp Val Ala Ile Arg Asp Val
 1 5 10 15
 Glu His Ser Ile Asn Gln Thr Arg Thr Phe Leu Lys Ala Ser Asp Gln
 20 25 30
 Leu Leu
 <210> 140
 <211> 25
 15 <212> PRT
 <213> Desconocido
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 20 <400> 140
 Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Ile Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser
 1 5 10 15
 Ile Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly
 20 25
 25 <210> 141
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Desconocido
 30 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 <400> 141
 Arg Ser Ala Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asp Lys Val Lys Leu Ser Asp
 1 5 10 15
 Val Gly
 35 <210> 142
 <211> 17
 <212> PRT
 40 <213> Desconocido
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 142

Val Pro Phe Tyr Leu Asn Val Gln Tyr Arg Ile Asn Gly Leu Gly Val
1 5 10 15

Thr

5 <210> 143
<211> 21
<212> PRT
<213> Desconocido

10 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 143

Val Leu Ser Gln Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ala
1 5 10 15

Leu His Ala Ile Gln
20

15
20 <210> 144
<211> 16
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

25 <400> 144

Thr Asn Ser Ala Leu Val Lys Ile Gln Ala Val Val Asn Ala Asn Ala
1 5 10 15

30 <210> 145
<211> 24
<212> PRT
<213> Desconocido

35 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 145

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

Asn Ala Tyr Val Ser Gln Gln Leu
20

40
45 <210> 146
<211> 31
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>

ES 2 877 553 T3

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 146

Ser Ala Ala Gln Ala Met Glu Lys Val Asn Glu Cys Val Lys Ser Gln
1 5 10 15

Ser Ser Arg Ile Asn Phe Cys Gly Asn Gly Asn His Ile Ile Ser
20 25 30

5

<210> 147

<211> 14

<212> PRT

10 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15 <400> 147

Ala Pro Tyr Gly Leu Tyr Phe Ile His Phe Asn Tyr Val Pro
1 5 10

<210> 148

20 <211> 32

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

25 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 148

Leu Gln Glu Ala Ile Lys Val Leu Asn His Ser Tyr Ile Asn Leu Lys
1 5 10 15

Asp Ile Gly Thr Tyr Glu Tyr Tyr Val Lys Trp Pro Trp Tyr Val Trp
20 25 30

30

<210> 149

<211> 23

<212> PRT

<213> Desconocido

35

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 149

40

Asn Ala Leu Ile Asn Asp Gln Leu Ile Met Lys Asn His Leu Arg Asp
1 5 10 15

Ile Met Gly Ile Pro Tyr Cys
20

<210> 150

<211> 20

45 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

5 <400> 150

Phe Thr Trp Thr Leu Ser Asp Ser Glu Gly Lys Asp Thr Pro Gly Gly
1 5 10 15

Tyr Cys Leu Thr
20

10 <210> 151
<211> 29
<212> PRT
<213> Desconocido

15 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 151

Lys Cys Phe Gly Asn Thr Ala Ile Ala Lys Cys Asn Gln Lys His Asp
1 5 10 15

Glu Glu Phe Cys Asp Met Leu Arg Leu Phe Asp Phe Asn

20 20 25

<210> 152
<211> 24
<212> PRT
25 <213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

30 <400> 152

Met Leu Gln Lys Glu Tyr Met Glu Arg Gln Gly Lys Thr Pro Leu Gly
1 5 10 15

Leu Val Asp Leu Phe Val Phe Ser
20

35 <210> 153
<211> 16
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
40 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 153

Phe Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Ser His Gln Leu Asp Pro Leu Phe
1 5 10 15

45

ES 2 877 553 T3

<210> 154
<211> 13
<212> PRT
<213> Desconocido

5 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 154

10 Ala Asp Trp Asp Lys Asn Pro Asn Lys Asp Pro Trp Pro
1 5 10

<210> 155
<211> 20
<212> PRT
<213> Desconocido

15 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

20 <400> 155

Met Glu Ser Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln
1 5 10 15

Ala Val Phe Phe
20

25 <210> 156
<211> 25
<212> PRT
<213> Desconocido

30 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 156

Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser Trp Trp
1 5 10 15

Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Ala
20 25

35 <210> 157
<211> 12
<212> PRT
<213> Desconocido

40 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

45 <400> 157

Cys Pro Pro Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys
1 5 10

<210> 158
<211> 18
<212> PRT

50

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

5

<400> 158

Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu Asp
1 5 10 15

Tyr Gln

10

<210> 159

<211> 15

<212> PRT

<213> Desconocido

15

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 159

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

20

<210> 160

<211> 24

<212> PRT

25

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

30

<400> 160

Leu Asp Gly Tyr Leu Cys Arg Lys Gln Lys Trp Glu Val Thr Cys Thr
1 5 10 15

Glu Thr Trp Tyr Phe Val Thr Asp
20

35

<210> 161

<211> 14

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

40

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 161

Lys Tyr Gln Ile Ile Glu Val Ile Pro Thr Glu Asn Glu Cys
1 5 10

45

<210> 162

<211> 24

<212> PRT

<213> Desconocido

50

<220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 162

5 Leu Lys Gly Glu Tyr Ile Pro Pro Tyr Tyr Pro Pro Thr Asn Cys Val
 1 5 10 15

 Trp Asn Ala Ile Asp Thr Gln Glu
 20

<210> 163
 <211> 18
 10 <212> PRT
 <213> Desconocido

<220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

15 <400> 163

 Ile Glu Asp Pro Val Thr Met Thr Leu Met Asp Ser Lys Phe Thr Lys
 1 5 10 15

 Pro Cys

20 <210> 164
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Desconocido

25 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 164

 Leu His Cys Gln Ile Lys Ser Trp Glu Cys Ile Pro Val
 1 5 10

30 <210> 165
 <211> 15
 <212> PRT
 35 <213> Desconocido

<220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

40 <400> 165

 Ser His Arg Asn Met Met Glu Ala Leu Tyr Leu Glu Ser Pro Asp
 1 5 10 15

<210> 166
 45 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Desconocido

<220>
 50 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 166

Leu Thr Phe Cys Gly Tyr Asn Gly Ile Leu Leu Asp Asn Gly Glu Trp
1 5 10 15

Trp Ser Ile Tyr
20

5

<210> 167

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocido

10

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 167

15

Glu Leu Glu His Glu Lys Cys Leu Gly Thr Leu Glu Lys Leu Gln Asn
1 5 10 15

Gly Glu

<210> 168

<211> 17

20

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

25

<400> 168

Leu Asp Leu Ser Tyr Leu Ser Pro Ser Asn Pro Gly Lys His Tyr Ala
1 5 10 15

Tyr

30

<210> 169

<211> 15

<212> PRT

<213> Desconocido

35

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 169

40

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

<210> 170

<211> 20

<212> PRT

45

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 170

Glu Trp Lys Thr Thr Cys Asp Tyr Arg Trp Tyr Gly Pro Gln Tyr Ile
1 5 10 15

Thr His Ser Ile
20

5

<210> 171

<211> 15

<212> PRT

10 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15 <400> 171

Leu Gly Phe Pro Pro Gln Ser Cys Gly Trp Ala Ser Val Thr Thr
1 5 10 15

<210> 172

20 <211> 23

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

25 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 172

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

Lys Arg Met Ala Ile Leu Gly
20

30

<210> 173

<211> 23

<212> PRT

<213> Desconocido

35

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 173

40

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

Arg Arg Met Ala Ile Leu Gly
20

<210> 174

<211> 23

45 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

5 <400> 174

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

Lys Arg Met Ala Ile Leu Gly

20

<210> 175

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 175

Pro Ala Leu Ser Thr Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp
1 5 10 15

Val Gln

20

<210> 176

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocido

25

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 176

30

Pro Ala Leu Ser Thr Gly Leu Ile His Leu His Arg Asn Ile Val Asp
1 5 10 15

Val Gln

<210> 177

<211> 18

35 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

40

<400> 177

Pro Ala Leu Ser Thr Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp
1 5 10 15

Thr Gln

<210> 178

<211> 18

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 178

Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr
1 5 10 15

Leu Asp

15 <210> 179

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocido

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 179

Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

His Asp

25

<210> 180

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 180

Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg Thr
1 5 10 15

Leu Asp

<210> 181

40 <211> 18

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 181

Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

5 His Asp

<210> 182

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15 <400> 182

Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn Gln His Thr
1 5 10 15

Ile Asp

<210> 183

20 <211> 18

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

25 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 183

Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Leu
1 5 10 15

Thr Asp

30

<210> 184

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocido

35

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 184

40

Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Val
1 5 10 15

Thr Asp

<210> 185

<211> 18

<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
5 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 185

Asn	Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Leu	Met	Glu	Asn	Glu	Arg	Thr	Leu	Asp	Phe
1				5					10					15	

His Asp

10 <210> 186
<211> 18
<212> PRT
<213> Desconocido

15 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 186

Asn	Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Leu	Leu	Glu	Asn	Glu	Arg	Thr	Leu	Asp	Met
1				5					10					15	

His Asp

<210> 187
<211> 18
25 <212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

30 <400> 187

Trp	Ser	Tyr	Asn	Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Ala	Met	Glu	Asn	Gln	His	Thr
1				5					10					15	

Ile Asp

35 <210> 188
<211> 18
<212> PRT
<213> Desconocido

40 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 188

Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Met Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Leu
1 5 10 15

Ala Asp

5 <210> 189
<211> 18
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial
10
<400> 189

Trp Ala Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Gln Lys Thr
1 5 10 15

Leu Asp

15 <210> 190
<211> 18
<212> PRT
<213> Desconocido

20 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 190

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

His Asp

25

<210> 191
<211> 18
<212> PRT
30 <213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 191

Trp Thr Tyr Gln Ala Glu Leu Leu Val Ala Met Glu Asn Gln His Thr
1 5 10 15

Ile Asp

40 <210> 192
<211> 18
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 192

Gln Ala Glu Leu Leu Val Ala Met Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Met
1 5 10 15

5 Ala Asp

<210> 193

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15 <400> 193

Trp Ser Tyr Asn Ala Gln Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Lys Thr
1 5 10 15

Leu Asp

<210> 194

20 <211> 18

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

25 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 194

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

His Asp

30

<210> 195

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocido

35

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 195

40

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

Leu Asp

<210> 196

<211> 18

<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
5 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 196

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

His Asp

10 <210> 197
<211> 18
<212> PRT
<213> Desconocido

15 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 197

20 Trp Ser Tyr Asn Ala Lys Leu Leu Val Leu Ile Glu Asn Asp Arg Thr
1 5 10 15

Leu Asp

<210> 198
<211> 18
25 <212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

30 <400> 198

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

His Asp

35 <210> 199
<211> 18
<212> PRT
<213> Desconocido

40 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 199

Ile Ser Ser Gln Ile Glu Leu Ala Val Leu Leu Ser Asn Glu Gly Ile
1 5 10 15

Ile Asn

<210> 200

<211> 18

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 200

Gln Ile Glu Leu Ala Val Leu Leu Ser Asn Glu Gly Ile Ile Asn Ser
1 5 10 15

Glu Asp

15 <210> 201

<211> 15

<212> PRT

<213> Desconocido

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 201

Gly Leu Phe Gly Ala Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15

25

<210> 202

<211> 14

<212> PRT

30 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 202

Asp Arg Gly Trp Gly Asn Gly Cys Gly Asp Phe Gly Lys Gly
1 5 10

40 <210> 203

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

45 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 203

Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

His Asp

<210> 204

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 204

Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Val Leu Asn Ser
1 5 10 15

Leu Gly Lys

15 <210> 205

<211> 45

<212> PRT

<213> Desconocido

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 205

Thr Leu Leu Asn Gly Pro Ala Phe Gln Leu Val Cys Pro Tyr Gly Trp
1 5 10 15

Thr Gly Thr Ile Glu Cys Asp Ser Tyr Tyr Gln Gln Tyr Ile Ile Lys
20 25 30

Ser Gly Tyr Gln Tyr Trp Phe Asp Leu Thr Ala Lys Asp
35 40 45

25

<210> 206

<211> 16

<212> PRT

30 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 206

Ile Leu Gly Pro Asp Gly Asn Val Leu Ile Pro Glu Met Gln Ser Ser
1 5 10 15

40 <210> 207

<211> 14

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

5 <400> 207

Leu Leu Asn Thr Pro Pro Pro Tyr Gln Val Ser Cys Gly Gly
1 5 10

<210> 208

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 208

Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Met Glu Asn Gln His Leu
1 5 10 15

Ala Asp

20

<210> 209

<211> 27

<212> PRT

<213> Desconocido

25

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 209

30

Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln Met Tyr Lys Thr Pro Thr Leu Lys
1 5 10 15

Tyr Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser Gln Ile Leu
20 25

<210> 210

<211> 27

35 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

40

<400> 210

Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln Met Tyr Lys Thr Pro Ala Ile Lys
1 5 10 15

Asp Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser Gln Ile Leu
20 25

45 <210> 211

<211> 18

<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
5 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 211

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

Gly Phe

10 <210> 212
<211> 18
<212> PRT
<213> Desconocido

15 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 212

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

Gly Phe

25 <210> 213
<211> 18
<212> PRT
<213> Desconocido

30 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 213

Ser	Leu	Leu	Glu	Asp	Leu	Leu	Phe	Asn	Lys	Val	Lys	Leu	Ser	Asp	Val
1				5					10					15	

Gly Phe

35 <210> 214
<211> 18
<212> PRT
<213> Desconocido

40 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 214

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

Gly Phe

<210> 215

<211> 18

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

10

<400> 215

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

Gly Phe

15 <210> 216

<211> 17

<212> PRT

<213> Desconocido

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 216

Gly Ala Ala Ile Gly Leu Ala Trp Ile Pro Tyr Phe Gly Pro Ala Ala
1 5 10 15

Glu

25

<210> 217

<211> 17

<212> PRT

30 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 217

Gly Ala Ala Val Gly Leu Ala Trp Ile Pro Tyr Phe Gly Pro Ala Ala
1 5 10 15

Glu

<210> 218

40 <211> 17

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 218

Gly Ala Ala Ala Gly Leu Ala Trp Ile Pro Tyr Phe Gly Pro Ala Ala
1 5 10 15

5 Glu

<210> 219

<211> 17

<212> PRT

10 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15 <400> 219

Asp Leu Ala Ala Gly Leu Ser Trp Ile Pro Phe Phe Gly Pro Gly Ile
1 5 10 15

Glu

<210> 220

20 <211> 17

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

25 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 220

His Asn Ala Ala Gly Ile Ala Trp Ile Pro Tyr Phe Gly Pro Gly Ala
1 5 10 15

Glu

30

<210> 221

<211> 23

<212> PRT

<213> Desconocido

35

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 221

40

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

Ser Thr Met Gly Ala Ala Ser
20

<210> 222

<211> 12
 <212> PRT
 <213> Desconocido

5 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 222

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

10 <210> 223
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Desconocido

15 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

20 <400> 223

Gly Ile Val Gln Gln Gln Ser Asn Leu Leu Gln Ala Ile Glu Ala Gln
 1 5 10 15

Gln

25 <210> 224
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Desconocido

30 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 224

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

Met Gly Ala Ala Ser Leu Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
 20 25 30

Ser

35 <210> 225
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Desconocido

40 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

45 <400> 225

ES 2 877 553 T3

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

Met Ser Ala Ala Ala Ile Thr Leu Thr Val Gln Thr Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

<210> 226

<211> 33

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

10

<400> 226

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

Met Gly Ala Ala Ala Ile Thr Leu Thr Val Gln Thr Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

15 <210> 227

<211> 33

<212> PRT

<213> Desconocido

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 227

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

Met Gly Ala Ala Ser Ile Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

25 Ser

<210> 228

<211> 33

<212> PRT

30 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 228

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

Met Gly Ala Ala Ser Ile Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

<210> 229

<211> 33

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 229

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

Met Gly Ala Ala Ser Ile Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

<210> 230

<211> 33

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 230

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

Met Gly Ala Ala Ser Ile Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

<210> 231

<211> 33

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 231

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

Met Gly Ala Ala Ser Ile Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

<210> 232

<211> 33

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

10

<400> 232

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

Met Gly Ala Ala Ser Met Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

15 <210> 233

<211> 33

<212> PRT

<213> Desconocido

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 233

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

Met Gly Ala Ala Ser Ile Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

25

<210> 234

<211> 33

<212> PRT

30 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 234

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

Met Gly Ala Ala Ser Ile Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Arg Leu Leu
20 25 30

Ser

<210> 235

<211> 33

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 235

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

Met Gly Ala Ala Ser Met Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Leu Leu Leu
20 25 30

Ser

15 <210> 236

<211> 33

<212> PRT

<213> Desconocido

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 236

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

Met Gly Ala Ala Ser Met Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Leu Leu Phe
20 25 30

Ser

25

<210> 237

<211> 33

<212> PRT

30 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 237

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

Met Gly Ala Ala Ser Leu Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Leu Leu Leu
20 25 30

Ser

<210> 238

<211> 33

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

10

<400> 238

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

Met Gly Ala Ala Ser Leu Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

15 <210> 239

<211> 33

<212> PRT

<213> Desconocido

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 239

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

Met Gly Ala Ala Ser Ile Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Leu Leu Leu
20 25 30

Ser

25

<210> 240

<211> 33

<212> PRT

30 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 240

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

Met Gly Ala Ala Ser Leu Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Leu Leu Leu
20 25 30

Ser

<210> 241

<211> 33

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 241

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

Met Gly Ala Ala Ser Ile Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Lys Leu Leu
20 25 30

Ser

<210> 242

<211> 33

20 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 242

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

Met Gly Ala Ala Ser Val Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

<210> 243

30 <211> 33

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

35 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 243

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

Met Gly Ala Ala Ser Val Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

<210> 244

<211> 33

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 244

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

Met Gly Ala Ala Ser Ile Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Leu Leu Leu
20 25 30

Ser

15 <210> 245

<211> 33

<212> PRT

<213> Desconocido

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 245

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

Met Gly Ala Ala Ser Val Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Leu Leu Leu
20 25 30

Ser

25

<210> 246

<211> 33

<212> PRT

30 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 246

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

Met Gly Ala Ala Ser Val Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Leu Leu Leu
20 25 30

Ser

<210> 247

<211> 33

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 247

Thr Leu Gly Ala Met Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr

1 5 10 15

Met Gly Ala Ala Ser Leu Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

15 <210> 248

<211> 33

<212> PRT

<213> Desconocido

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 248

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

Met Gly Ala Ala Ser Met Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

25

<210> 249

<211> 33

<212> PRT

30 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 249

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

Met Gly Ala Ala Ser Leu Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

5 <210> 250
<211> 33
<212> PRT
<213> Desconocido

10 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 250

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

Met Gly Ala Ala Ser Met Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Leu Leu Leu
20 25 30

Ser

15 <210> 251
<211> 33
<212> PRT
<213> Desconocido

20 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 251

25 Gly Ile Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr
1 5 10 15

Met Gly Ala Ala Ser Leu Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

30 <210> 252
<211> 33
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 252

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

Met Gly Ala Ala Ser Ile Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

<210> 253

<211> 33

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 253

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

Met Gly Ala Ala Ser Val Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Phe

15 <210> 254

<211> 33

<212> PRT

<213> Desconocido

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 254

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

Met Gly Ala Ala Ser Val Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

25

<210> 255

<211> 33

<212> PRT

30 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 255

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

Met Gly Ala Ala Ser Ile Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Leu Leu Leu
20 25 30

Ser

<210> 256

<211> 33

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 256

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

Met Gly Ala Ala Ser Ile Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

15 <210> 257

<211> 33

<212> PRT

<213> Desconocido

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 257

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

Met Gly Ala Ala Ser Val Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

25

<210> 258

<211> 33

<212> PRT

30 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 258

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

Met Gly Ala Ala Ser Ile Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

<210> 259

<211> 33

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 259

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

Met Gly Ala Ala Ser Leu Thr Leu Thr Val Gln Val Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

15 <210> 260

<211> 33

<212> PRT

<213> Desconocido

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 260

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

Met Gly Ala Ala Ser Ile Thr Leu Thr Val Gln Val Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

25

<210> 261

<211> 33

<212> PRT

30 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 261

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

Met Gly Ala Ala Ser Leu Thr Leu Thr Gly Gln Ala Arg Gln Leu Leu
20 25 30

Ser

5 <210> 262
<211> 33
<212> PRT
<213> Desconocido

10 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial
<400> 262

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

Thr Met Gly Ala Ala Ser Met Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu
20 25 30

15 Leu

<210> 263
<211> 33
<212> PRT
20 <213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

25 <400> 263

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

Thr Met Gly Ala Ala Ser Ile Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Arg Leu
20 25 30

Leu

<210> 264
30 <211> 33
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
35 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 264

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

Thr Met Gly Ala Ala Ser Met Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Leu Leu
20 25 30

Leu

<210> 265

<211> 33

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 265

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

Gly Ala Ala Ser Val Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Leu Leu Leu Ser
20 25 30

Gly

15 <210> 266

<211> 23

<212> PRT

<213> Desconocido

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 266

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

Thr Ala Ser Val Thr Ala Ala
20

25

<210> 267

<211> 20

<212> PRT

30 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 267

Phe Gly Ile Ser Ala Ile Val Ala Ala Ile Val Ala Ala Thr Ala Ile
1 5 10 15

Ala Ala Ser Ala
20

<210> 268
<211> 21
5 <212> PRT
<213> Desconocido

<220>
10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 268

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

Thr Gly Thr Ser Ala
20

15 <210> 269
<211> 21
<212> PRT
<213> Desconocido

20 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 269

His Val Met Leu Ala Leu Ala Thr Val Leu Ser Met Ala Gly Ala Gly
1 5 10 15

Thr Gly Ala Thr Ala
20

25

<210> 270
<211> 20
<212> PRT
30 <213> Desconocido

<220>
<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 270

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

Ala Gly Ala Ser
20

40 <210> 271
<211> 20

<212> PRT
 <213> Desconocido

 <220>
 5 <223> Secuencia desconocida o artificial

 <400> 271

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

 Ala Met Gly Ala
 20
 10
 <210> 272
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Desconocido
 15
 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

 <400> 272
 20
 Gly Val Phe Val Leu Gly Phe Leu Gly Phe Leu Ala Thr Ala Gly Ser
 1 5 10 15

 Ala Met Gly Ala
 20

 <210> 273
 <211> 19
 25 <212> PRT
 <213> Desconocido

 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial
 30
 <400> 273

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

 Ala Met Gly

 35 <210> 274
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Desconocido

 40 <220>
 <223> Secuencia desconocida o artificial

 <400> 274

ES 2 877 553 T3

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

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

<210> 275

<211> 21

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 275

Ser Arg Lys Leu Gly Arg Ser Leu Ile Pro His Ser Cys Phe Trp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Leu Leu Cys
20

15 <210> 276

<211> 17

<212> PRT

<213> Desconocido

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 276

Gly Asn Gly Asn Ser Ser Thr Tyr Gln Tyr Ile Tyr Asn Leu Thr Ile
1 5 10 15

25 Cys

<210> 277

<211> 24

<212> PRT

30 <213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

35 <400> 277

Gly Thr Ala Trp Leu Ser Thr His Phe Ser Trp Ala Val Glu Thr Phe
1 5 10 15

Val Leu Tyr His Ile Leu Ser Leu
20

40 <210> 278

<211> 23

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

5

<400> 278

Gly Phe Leu Thr Thr Ser His Phe Phe Asp Thr Leu Gly Leu Gly Ala
1 5 10 15

Val Ser Ile Thr Gly Phe Cys
20

10

<210> 279

<211> 21

<212> PRT

<213> Desconocido

15

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 279

Arg Tyr Ala His Thr Arg Phe Thr Asn Phe Ile Val Asp Asp Arg Gly
1 5 10 15

Arg Ile His Arg Trp
20

20

<210> 280

<211> 17

<212> PRT

25

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

30

<400> 280

Ser Asn Asn Asn Ser Ser His Ile Gln Leu Ile Tyr Asn Leu Thr Leu
1 5 10 15

Cys

35

<210> 281

<211> 24

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

40

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 281

Gly Thr Asp Trp Leu Ala Gln Lys Phe Asp Trp Ala Val Glu Thr Phe
1 5 10 15

Val Ile Phe Pro Val Leu Thr His
20

5 <210> 282
<211> 23
<212> PRT
<213> Desconocido

10 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial
<400> 282

Gly Ala Leu Thr Thr Ser His Phe Leu Asp Thr Val Gly Leu Ala Thr
1 5 10 15

Val Ser Thr Ala Gly Tyr Tyr
20

15 <210> 283
<211> 21
<212> PRT
<213> Desconocido

20 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial
<400> 283

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

25 Leu Ala Lys Asn Cys
20

30 <210> 284
<211> 32
<212> PRT
<213> Desconocido

35 <220>
<223> Secuencia desconocida o artificial
<400> 284

Val Ser Thr Ala Gly Tyr Tyr His Gly Arg Tyr Val Leu Ser Ser Ile
1 5 10 15

Tyr Ala Val Cys Ala Leu Ala Ala Leu Ile Cys Phe Val Ile Arg Leu
20 25 30

40 <210> 285
<211> 29
<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

5

<400> 285

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

Gln Thr Tyr Val Cys Gly Gly Glu Lys Glu Lys Glu Lys
20 25

10

<210> 286

<211> 26

<212> PRT

<213> Desconocido

15

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 286

Gly Ala Ala Ile Gly Leu Ala Trp Ile Pro Tyr Phe Gly Pro Ala Ala
1 5 10 15

Glu Cys Gly Gly Glu Lys Glu Lys Glu Lys
20 25

20

<210> 287

<211> 25

<212> PRT

25

<213> Desconocido

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

30

<400> 287

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15

Cys Gly Gly Glu Lys Glu Lys Glu Lys
20 25

REIVINDICACIONES

1. Un péptido monomérico que comprende la SEQ ID NO: 287 para su uso como medicamento.
- 5 2. Un péptido que comprende la SEQ ID NO: 287 para su uso en el tratamiento y/o la prevención y/o la mejora de una enfermedad autoinmune o inflamatoria.
3. El péptido para un uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho péptido es monomérico o dimérico.
- 10 4. El péptido para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-3, en donde dicha enfermedad autoinmune o inflamatoria se selecciona entre encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, alopecia areata, esclerosis lateral amiotrófica, espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípido, síndrome antisintetasa, alergia atópica, dermatitis atópica, anemia aplásica autoinmune, miocardiopatía autoinmune, enteropatía autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, neuropatía periférica autoinmune, pancreatitis autoinmune, síndrome poliendocrino autoinmunitario, dermatitis autoinmune por progesterona, púrpura trombocitopénica autoinmune, urticaria autoinmune, uveítis autoinmune, enfermedad de Balo/esclerosis concéntrica de Balo, enfermedad de Behçet, enfermedad de Berger, encefalitis de Bickerstaff, síndrome de Blau, penfigoide ampolloso, cáncer, enfermedad de Castleman, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, osteomielitis multifocal recurrente crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial, síndrome de Cogan, enfermedad por crioaglutininas, deficiencia del componente 2 del complemento, dermatitis de contacto, arteritis craneal, síndrome de CREST, enfermedad de Crohn, síndrome de Cushing, angitis leucocitoclástica cutánea, enfermedad de Dego, enfermedad de Dercum, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, diabetes mellitus de tipo 1, esclerosis sistémica cutánea difusa, síndrome de Dressler, lupus inducido por fármacos, lupus eritematoso discoide, eccema, endometriosis, artritis relacionada con entesitis, fascitis eosinófila, gastroenteritis eosinofílica, epidermólisis ampollosa adquirida, eritema nudoso, eritroblastosis fetal, crioglobulinemia mixta esencial, síndrome de Evan, fibrodisplasia osificante progresiva, alveolitis fibrosante, gastritis, penfigoide gastrointestinal, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), encefalopatía de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, púrpura de Henoch-Schonlein, herpes gestacional, hidradenitis supurativa, síndrome de Hughes-Stovin, hipogammaglobulinemia, enfermedades desmielinizantes inflamatorias idiopáticas, fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatía por IgA, miositis por cuerpos de inclusión, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, cistitis intersticial, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Kawasaki, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, liquen plano, liquen escleroso, enfermedad de IgA lineal (EAL), enfermedad de Lou Gehrig, hepatitis lupoide, lupus eritematoso, síndrome de Majeed, enfermedad de Meniere, poliangeitis microscópica, síndrome de Miller-Fisher, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, morfea, enfermedad de Mucha-Habermann, esclerosis múltiple, miastenia grave, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica, neuromiotonía, penfigoide cicatricial ocular, síndrome de opsoclono-mioclono, tiroiditis de Ord, reumatismo palindrómico, PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunitarios asociados a *Streptococcus*), degeneración cerebelosa paraneoplásica, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonage-Turner, pars planitis, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, encefalomielitis perivenosa, síndrome de POEMS, poliarteritis nodosa, polimialgia reumática, polimiositis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, neuropatía inflamatoria progresiva, psoriasis, artritis psoriásica, pioderma gangrenoso, aplasia pura de glóbulos rojos, encefalitis de Rasmussen, fenómeno de Raynaud, policondritis recidivante, síndrome de Reiter, síndrome de las piernas inquietas, fibrosis retroperitoneal, artritis reumatoide, fiebre reumática, sarcoidosis, esquizofrenia, síndrome de Schmidt, síndrome de Schnitzler, escleritis, esclerodermia, enfermedad del suero, síndrome de Sjögren, espondiloartropatía, enfermedad de Still, síndrome de la persona rígida, endocarditis bacteriana subaguda (EBS), síndrome de Susac, síndrome de Sweet, corea de Sydenham, oftalmia simpática, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, trombocitopenia, síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversa, colitis ulcerosa, enfermedad del tejido conjuntivo indiferenciado, espondiloartropatía indiferenciada, vasculitis por urticaria, vasculitis, vitíligo y granulomatosis de Wegener.
- 50 5. El péptido para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde dicha enfermedad autoinmune o inflamatoria es una enfermedad autoinmune.
- 55 6. El péptido para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en donde dicha enfermedad autoinmune o inflamatoria se selecciona de la enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, alopecia areata, espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípido, anemia aplásica autoinmune, miocardiopatía autoinmune, enteropatía autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, neuropatía periférica autoinmune, pancreatitis autoinmune, síndrome poliendocrino autoinmunitario, dermatitis autoinmune por progesterona, púrpura trombocitopénica autoinmune, urticaria autoinmune, uveítis autoinmune, enfermedad de Balo/esclerosis concéntrica de Balo, enfermedad de Behçet, enfermedad de Castleman, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, osteomielitis multifocal recurrente crónica, síndrome de Churg-Strauss,
- 60

- penfigoide cicatricial, síndrome de Cogan, enfermedad por crioaglutininas, síndrome de CREST, enfermedad de Crohn, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, diabetes mellitus de tipo 1, síndrome de Dressler, lupus inducido por fármacos, lupus eritematoso discoide, eccema, endometriosis, fascitis eosinófila, crioglobulinemia mixta esencial, síndrome de Evan, alveolitis fibrosante, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), encefalopatía de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, púrpura de Henoch-Schonlein, herpes gestacional, hidradenitis supurativa, hipogammaglobulinemia, nefropatía por IgA, miositis por cuerpos de inclusión, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, cistitis intersticial, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Kawasaki, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, liquen plano, liquen escleroso, enfermedad de IgA lineal (EAL), hepatitis lupoide, lupus eritematoso, enfermedad de Meniere, poliangitis microscópica, síndrome de Miller-Fisher, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, morfea, enfermedad de Mucha-Habermann, esclerosis múltiple, miastenia grave, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica, neuromiotonía, penfigoide cicatricial ocular, síndrome de opsoclono-mioclono, tiroiditis de Ord, reumatismo palindrómico, PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunitarios asociados a *Streptococcus*), degeneración cerebelosa paraneoplásica, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonnage-Turner, pars planitis, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, encefalomiелitis perivenosa, síndrome de POEMS, poliarteritis nodosa, polimialgia reumática, polimiositis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, psoriasis, artritis psoriásica, pioderma gangrenoso, aplasia pura de glóbulos rojos, fenómeno de Raynaud, policondritis recidivante, síndrome de Reiter, síndrome de las piernas inquietas, fibrosis retroperitoneal, artritis reumatoide, fiebre reumática, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, escleritis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, enfermedad de Still, síndrome de la persona rígida, endocarditis bacteriana subaguda (EBS), síndrome de Susac, oftalmia simpática, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, trombocitopenia, síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversa, colitis ulcerosa, enfermedad del tejido conjuntivo indiferenciado, vasculitis, vitiligo y granulomatosis de Wegener.
7. El péptido para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde dicha enfermedad autoinmune o inflamatoria se selecciona de la enfermedad de Crohn, artritis psoriásica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y colitis ulcerosa.
8. El péptido para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en donde dicha enfermedad autoinmune o inflamatoria es lupus eritematoso sistémico.
9. El péptido para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-8, donde un dominio inmunosupresor está conectado al menos a un péptido inmunosupresor adicional para formar un dímero.
10. El péptido para un uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho dímero es un dímero homólogo.
11. El péptido para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-10, en donde dicho dímero está reticulado por un enlace disulfuro, de N-terminal a N-terminal o de C-terminal a C-terminal.
12. Una composición para su uso como medicamento, en donde dicha composición comprende un péptido monomérico según la reivindicación 1, en donde dicho péptido es una sustancia activa.
13. Una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención y/o la mejora de una enfermedad autoinmune o inflamatoria, en donde dicha composición comprende un péptido según cualquiera de las reivindicaciones 2-11, en donde dicho péptido es una sustancia activa.
14. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, que comprende además al menos un portador.
15. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicho al menos un portador es un portador no proteico y/o un portador proteico.

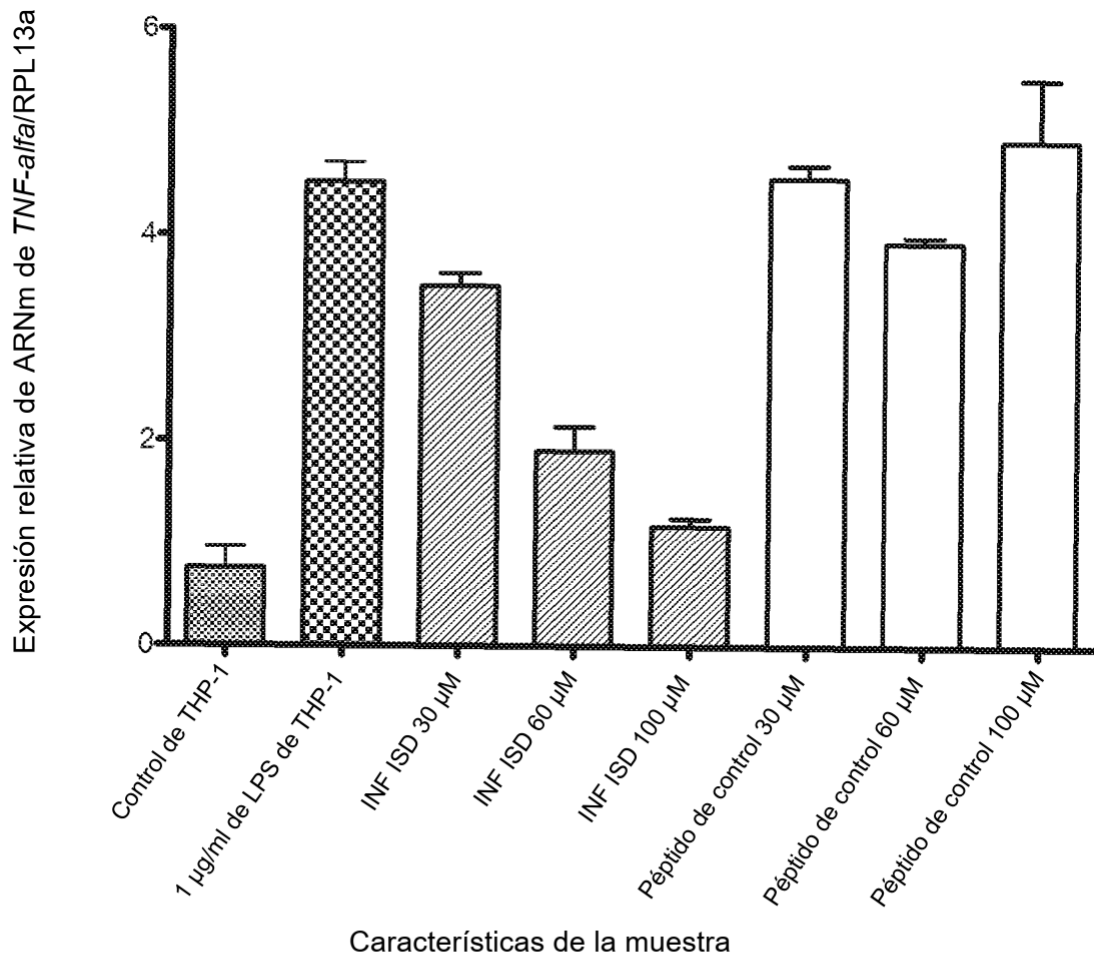


Fig. 1

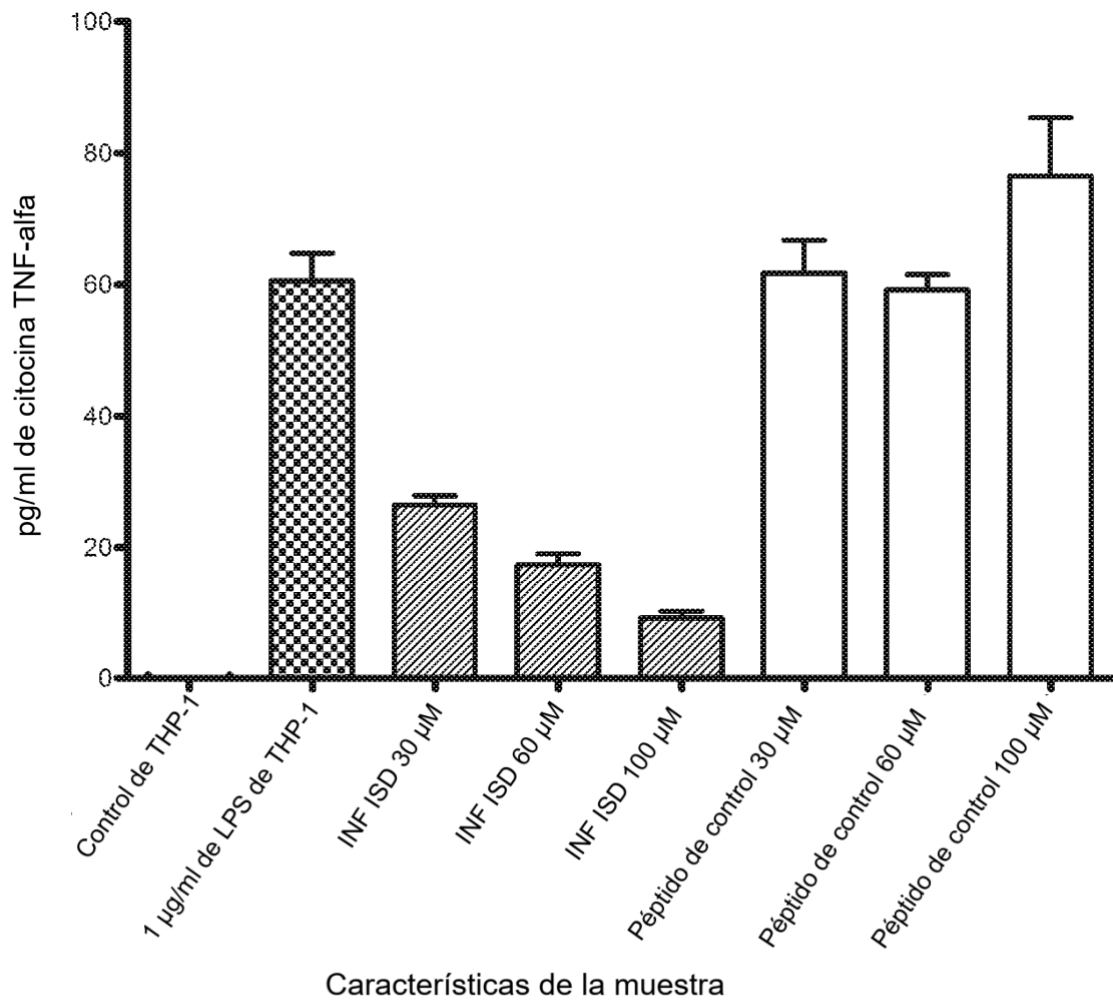


Fig. 2

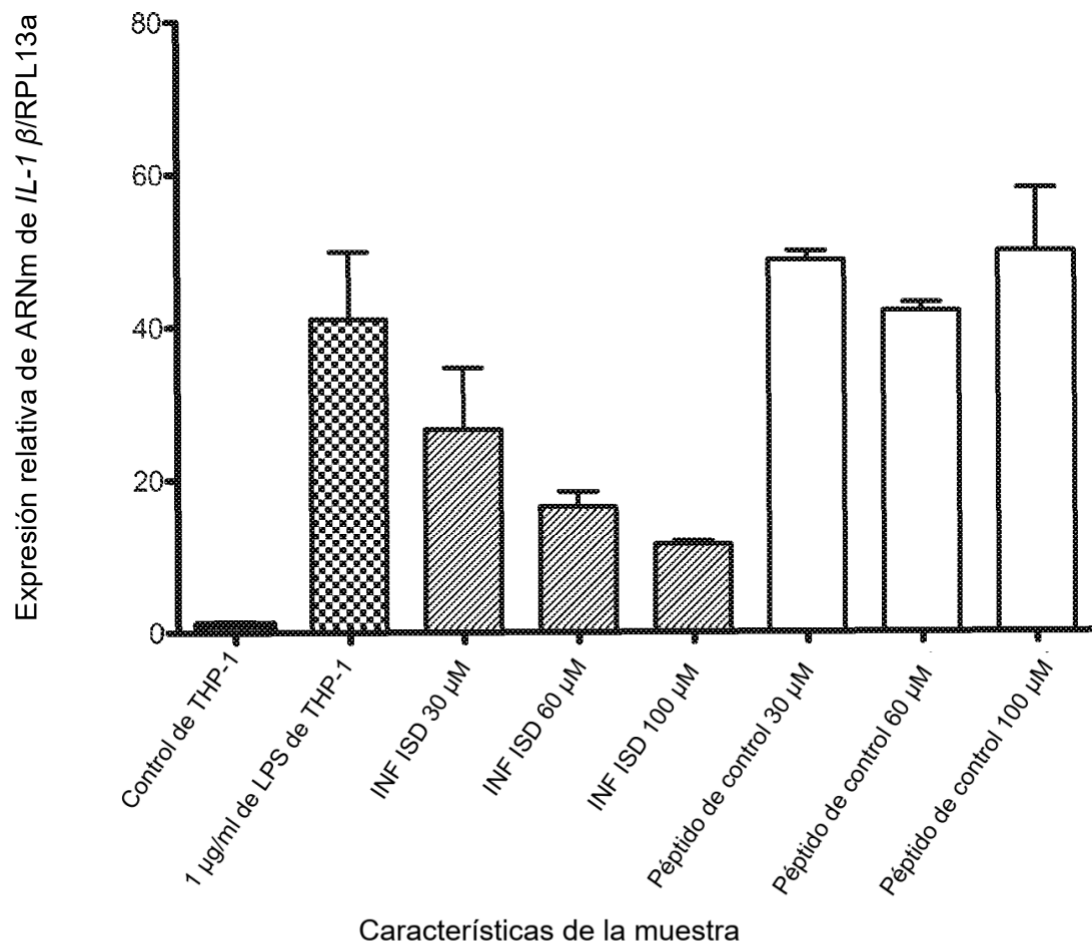


Fig. 3

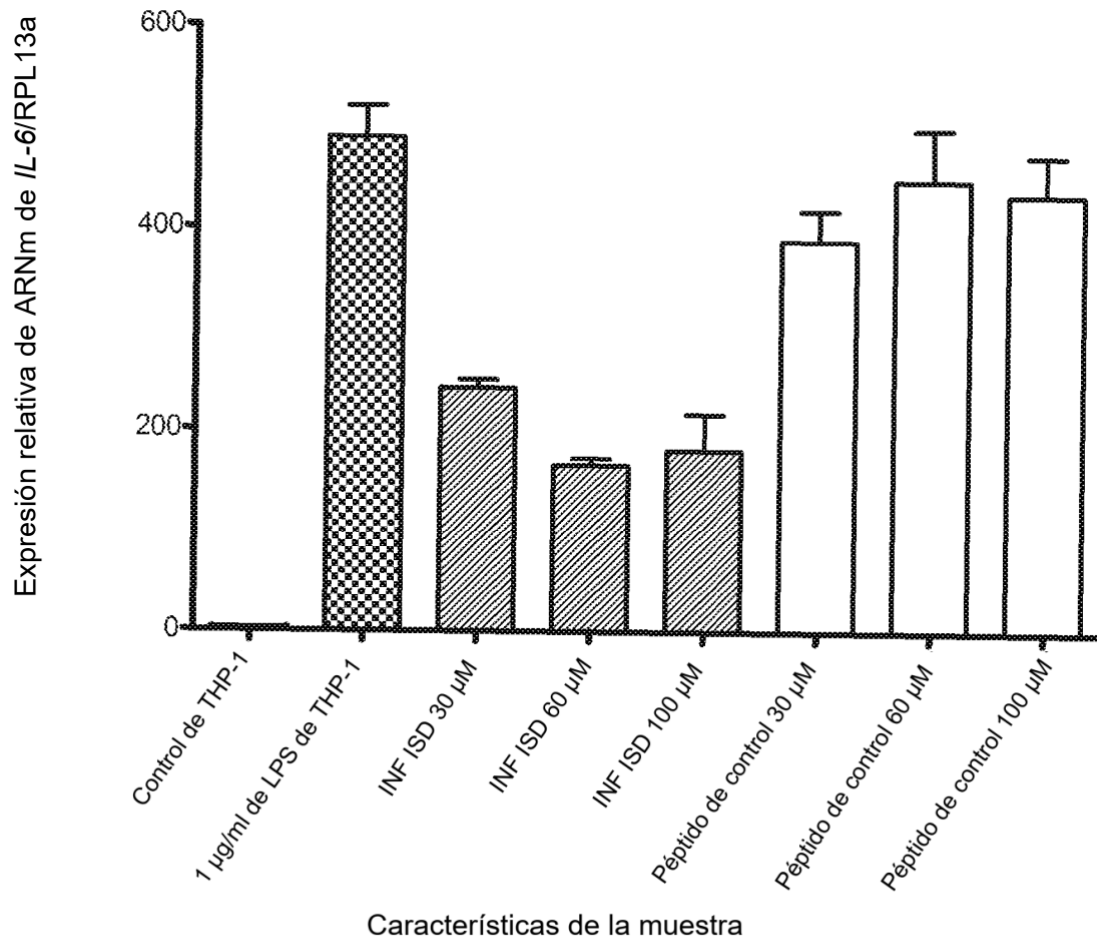


Fig. 4

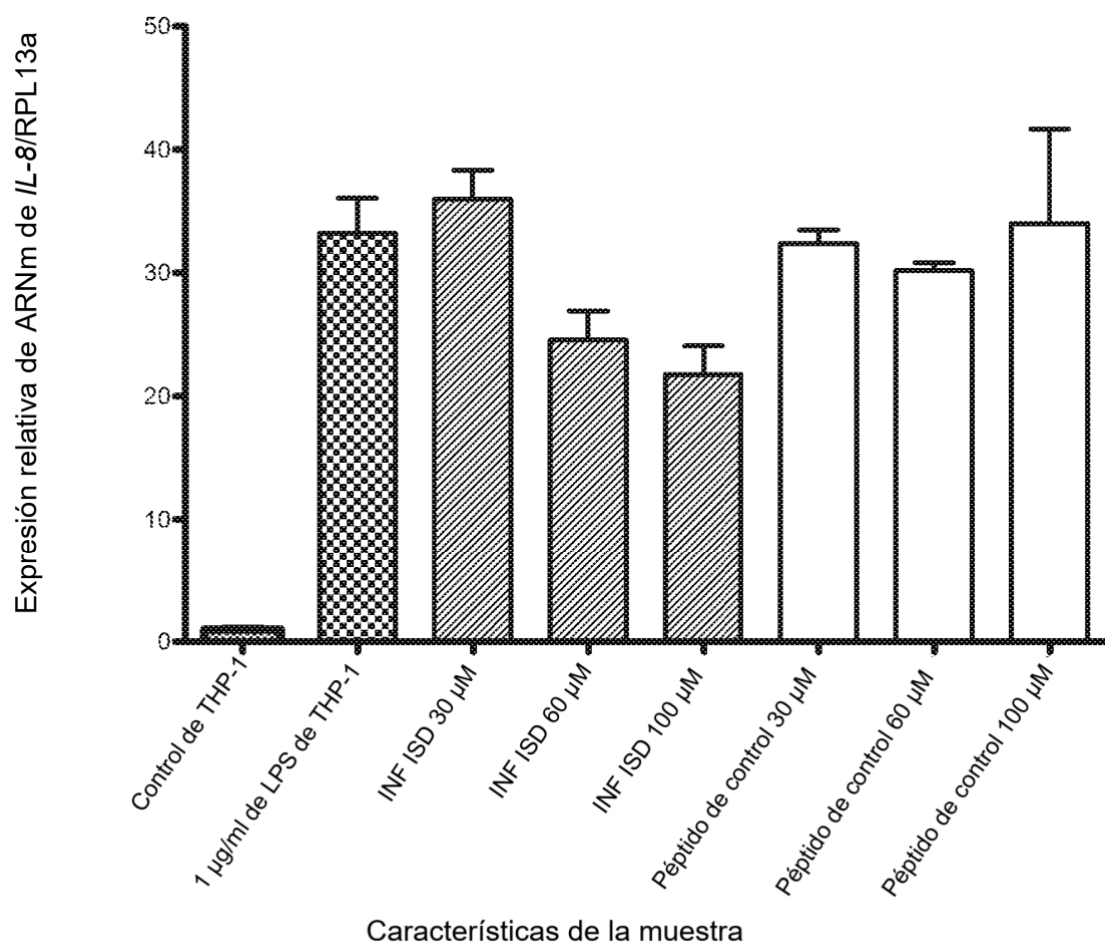


Fig. 5

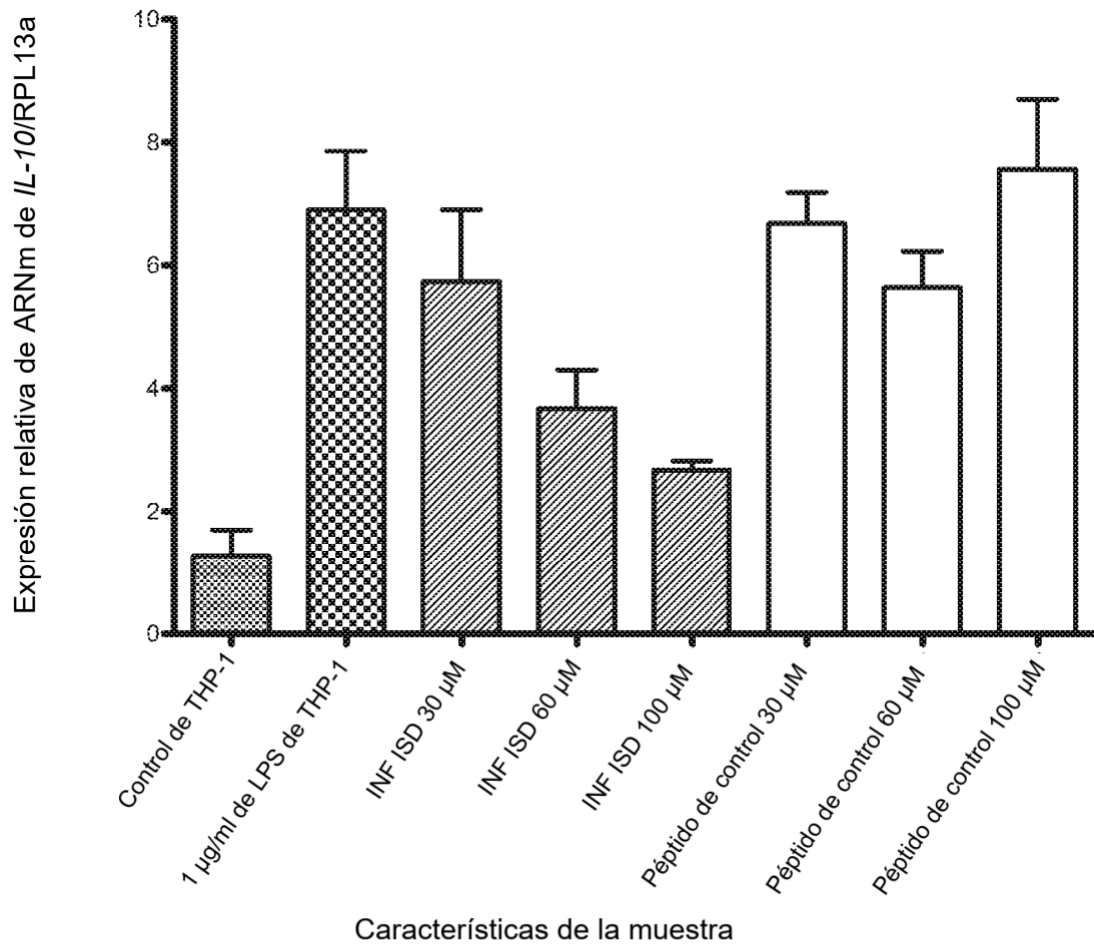


Fig. 6

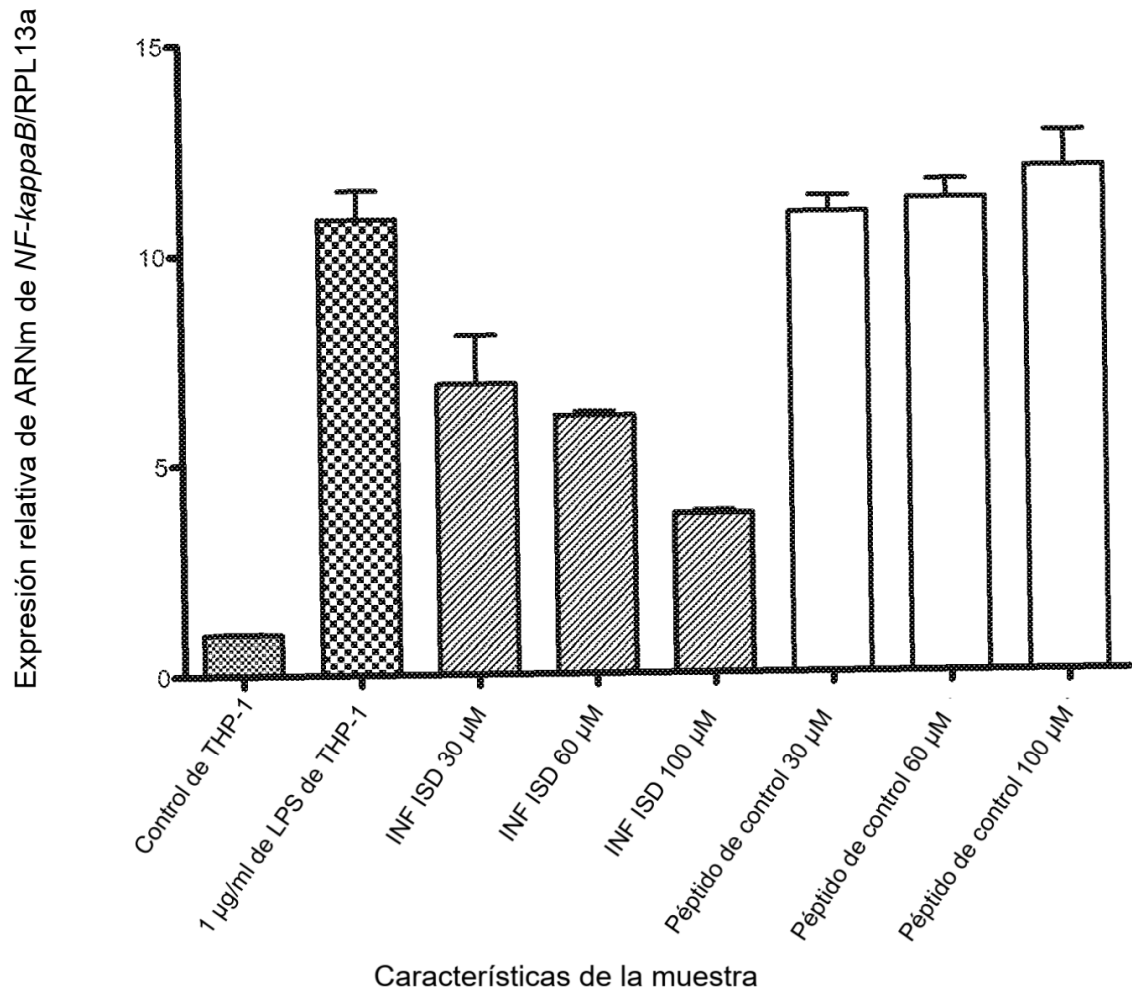


Fig. 7

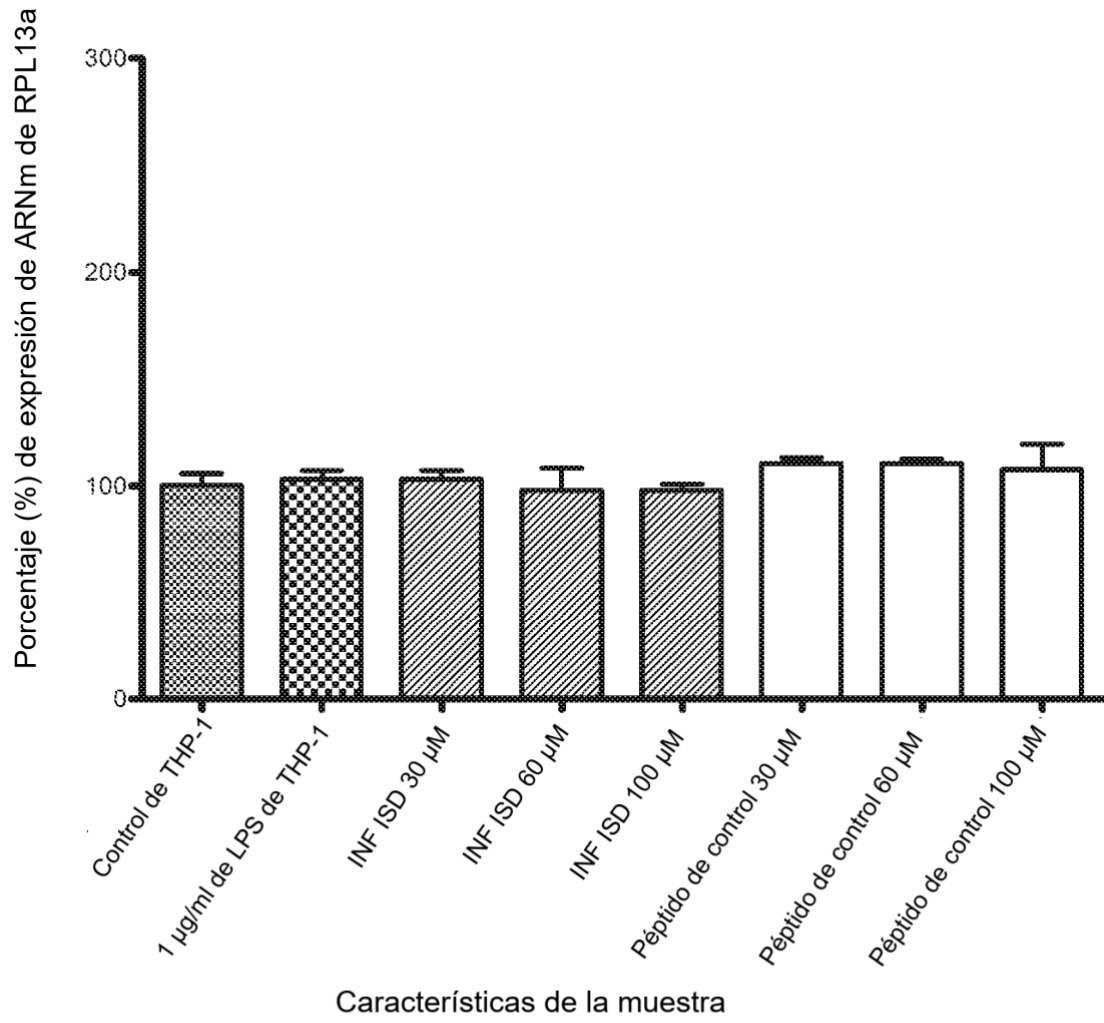


Fig. 8

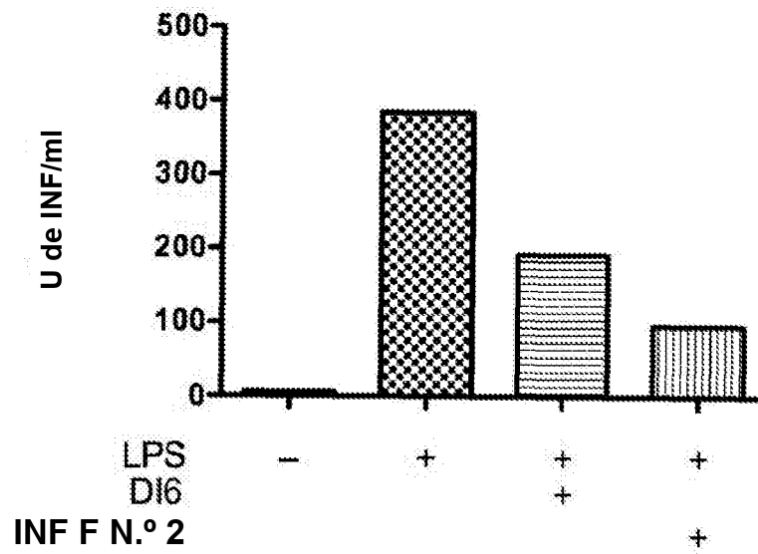


Fig. 9

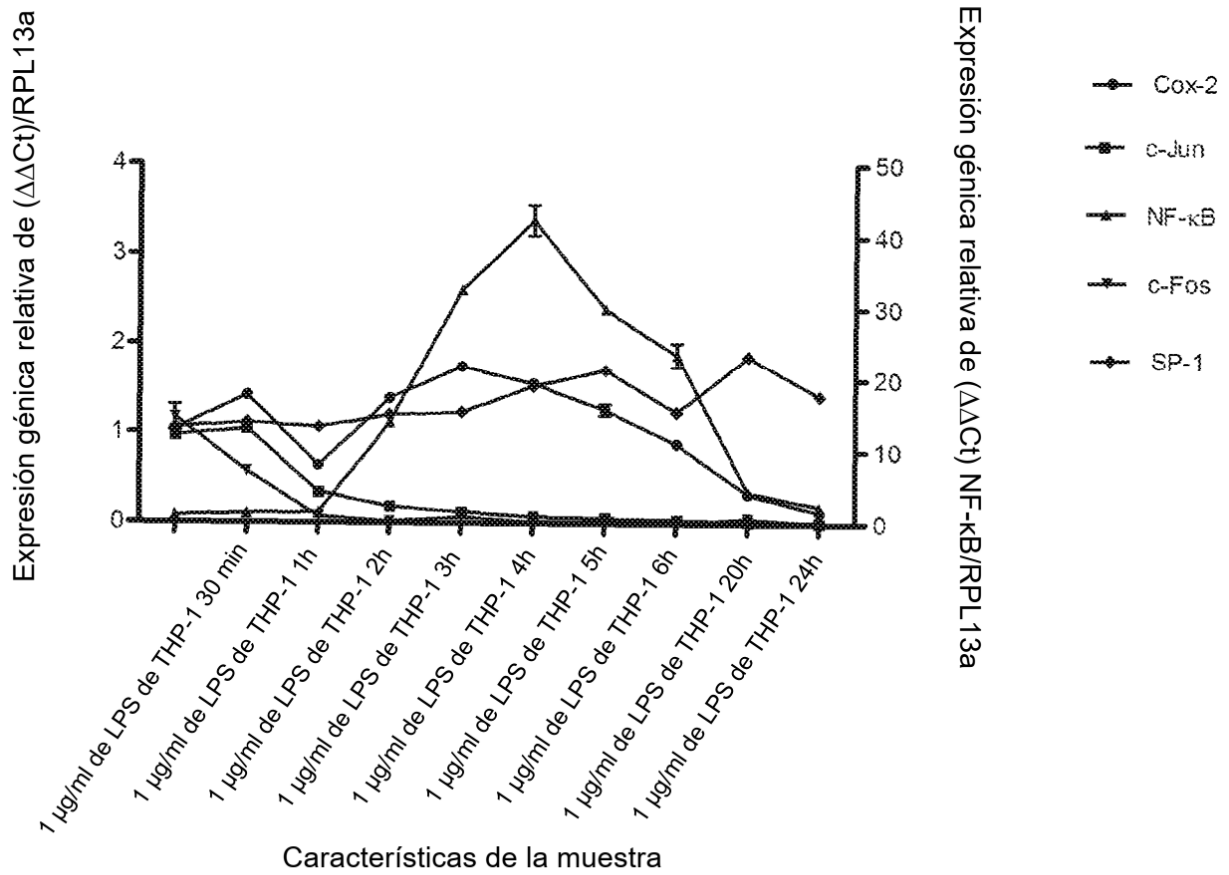


Fig. 10

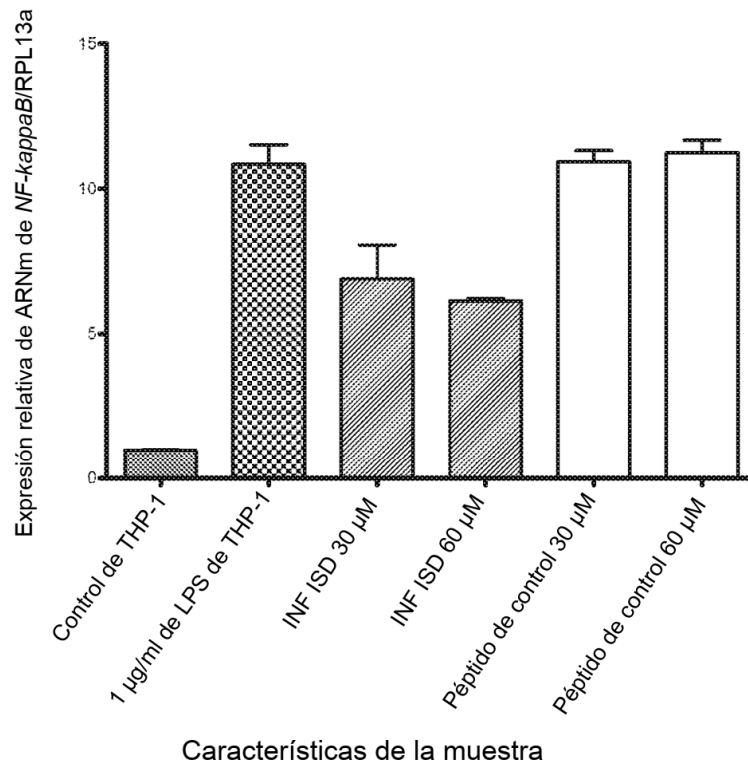


Fig. 11

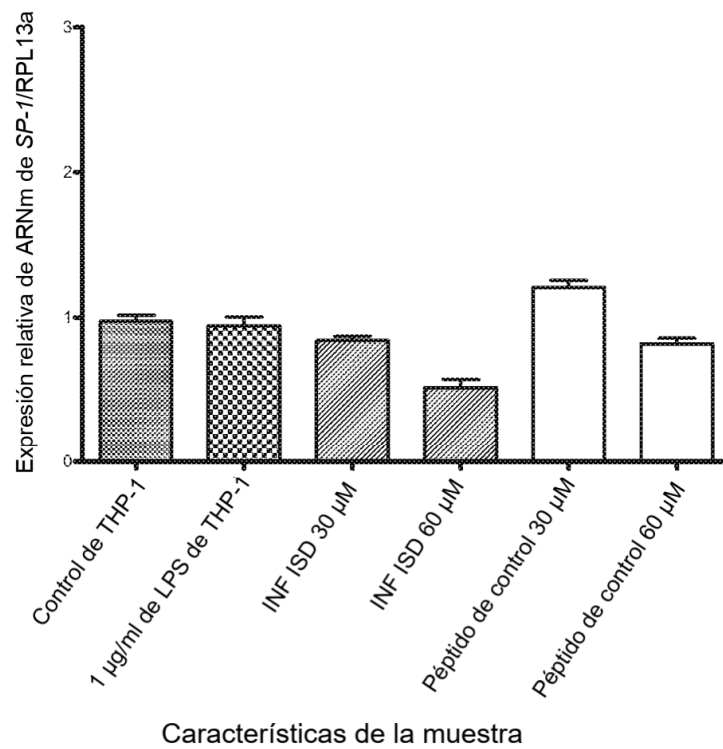
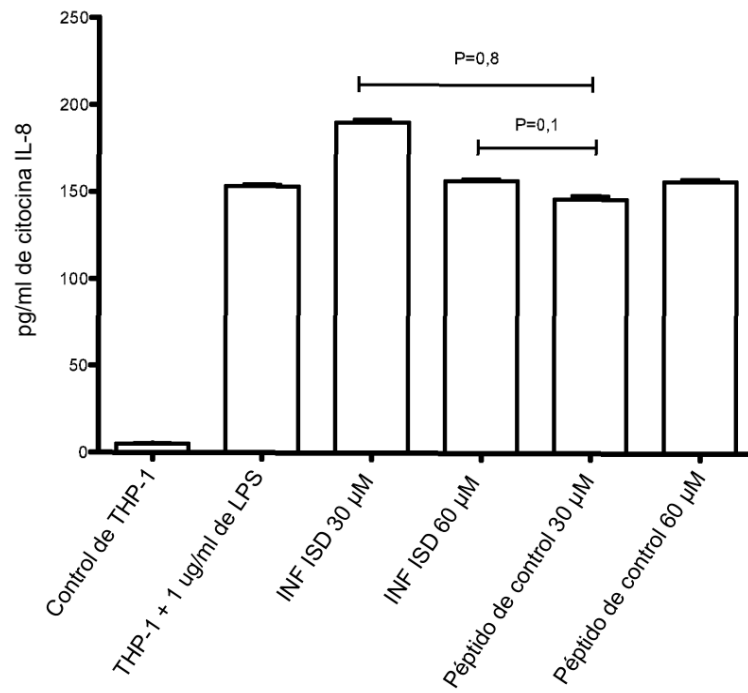
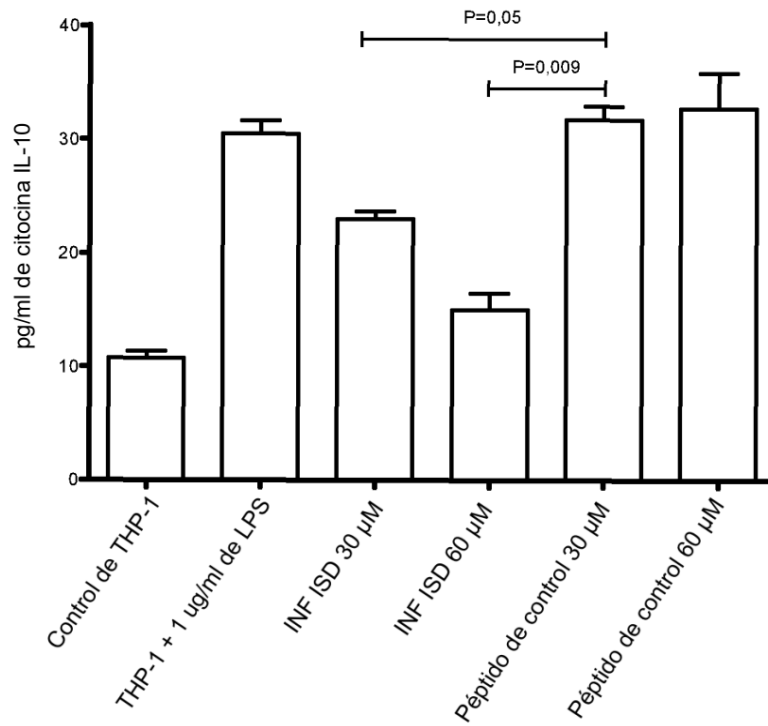


Fig. 12



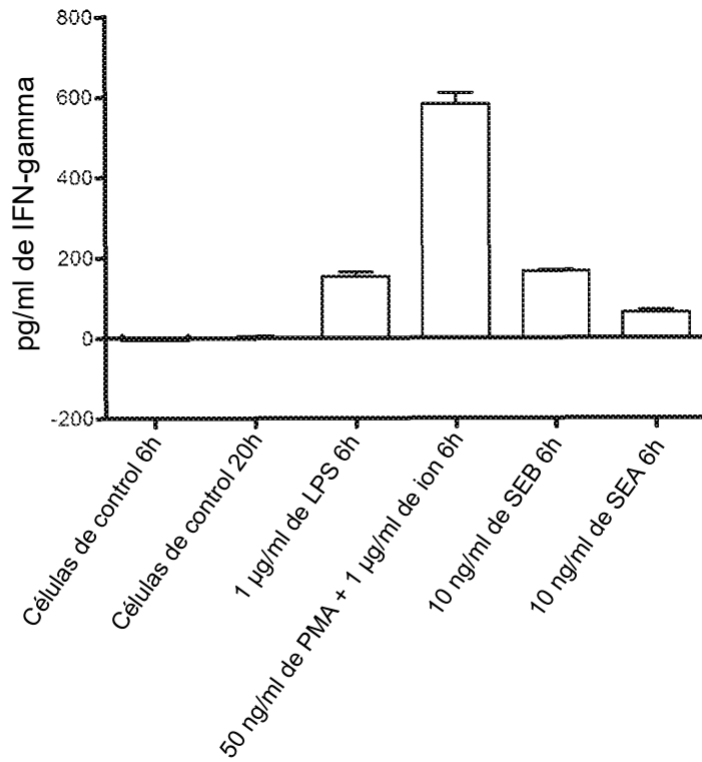
Características de la muestra

Fig. 13



Características de la muestra

Fig. 14



Características de la muestra

Fig. 15

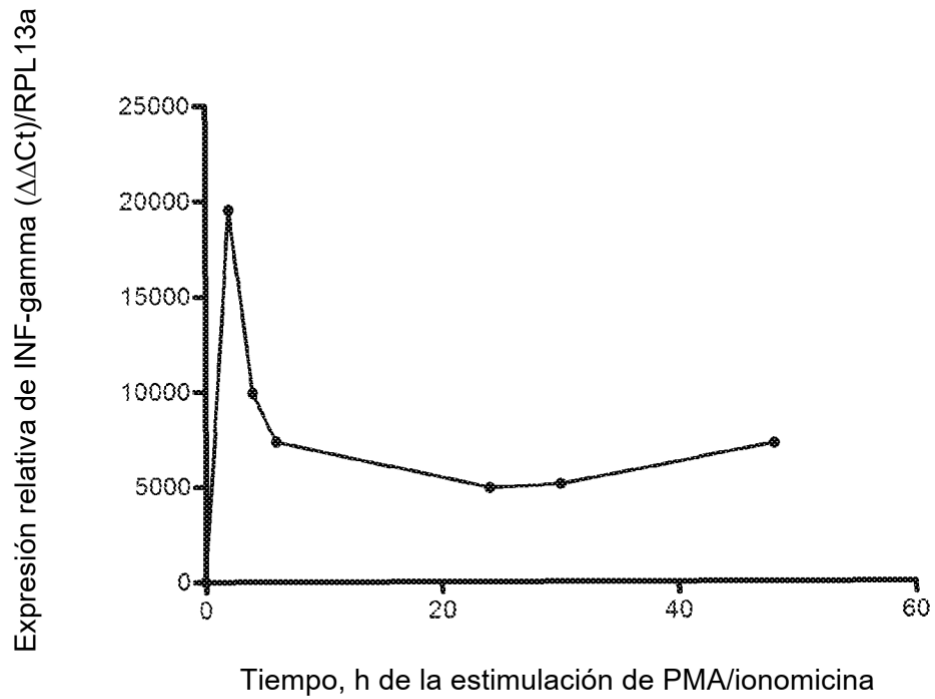


Fig. 16

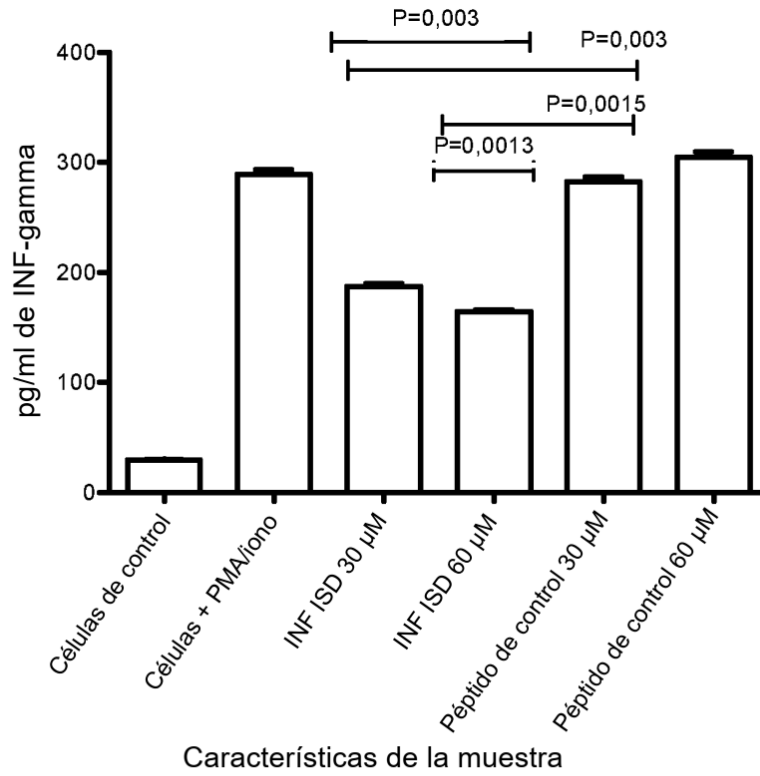


Fig. 17

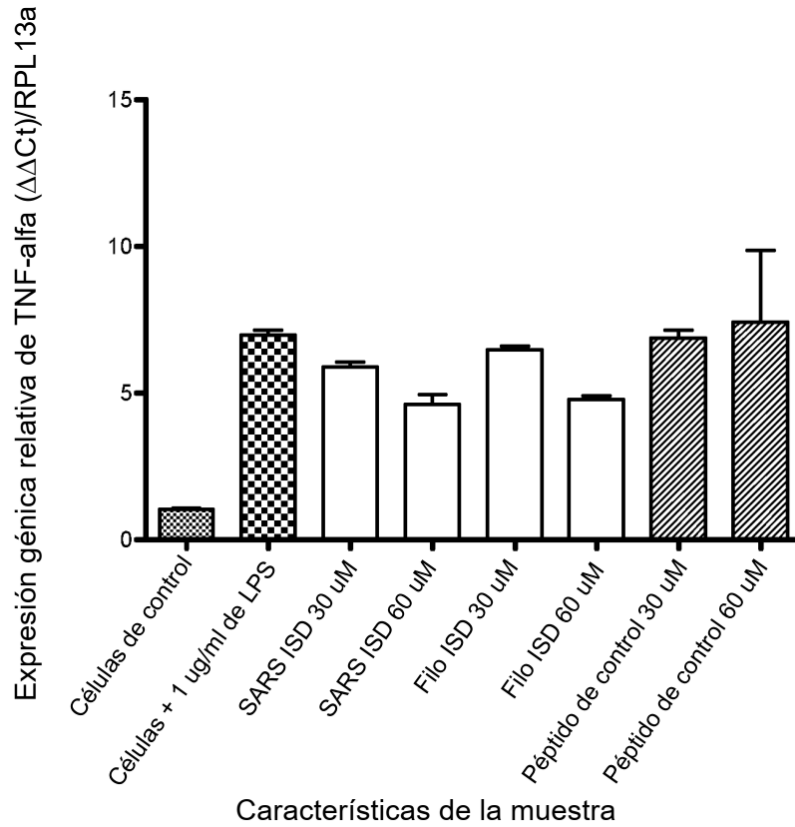


Fig. 18

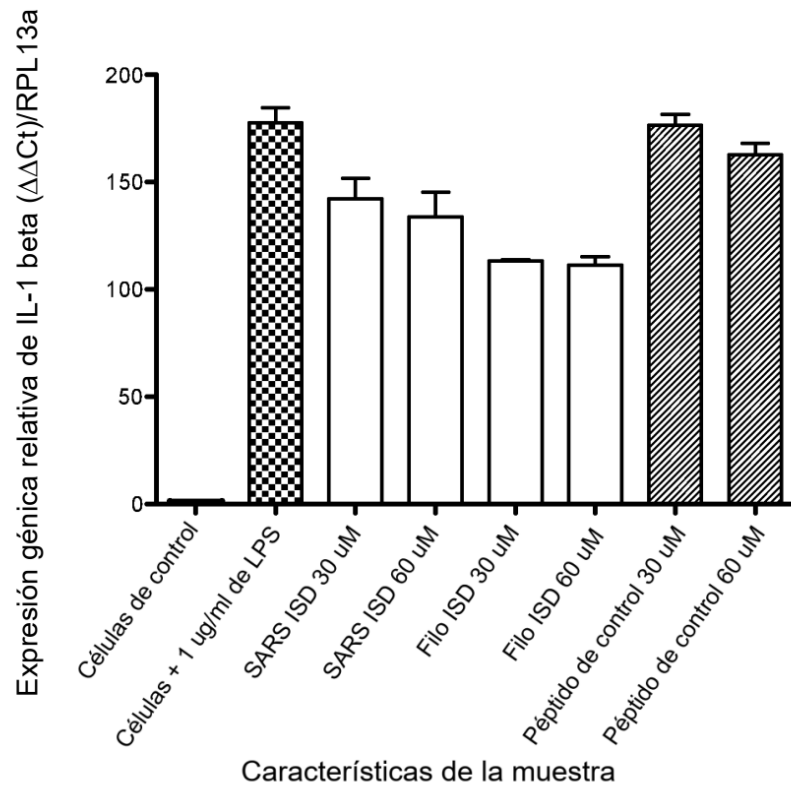


Fig. 19

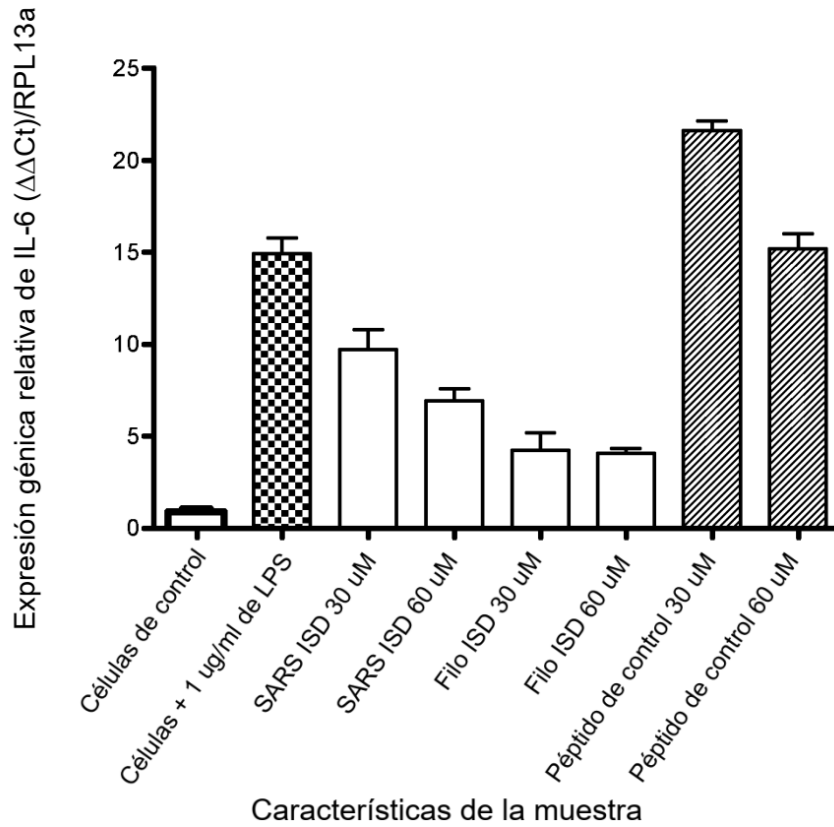


Fig. 20

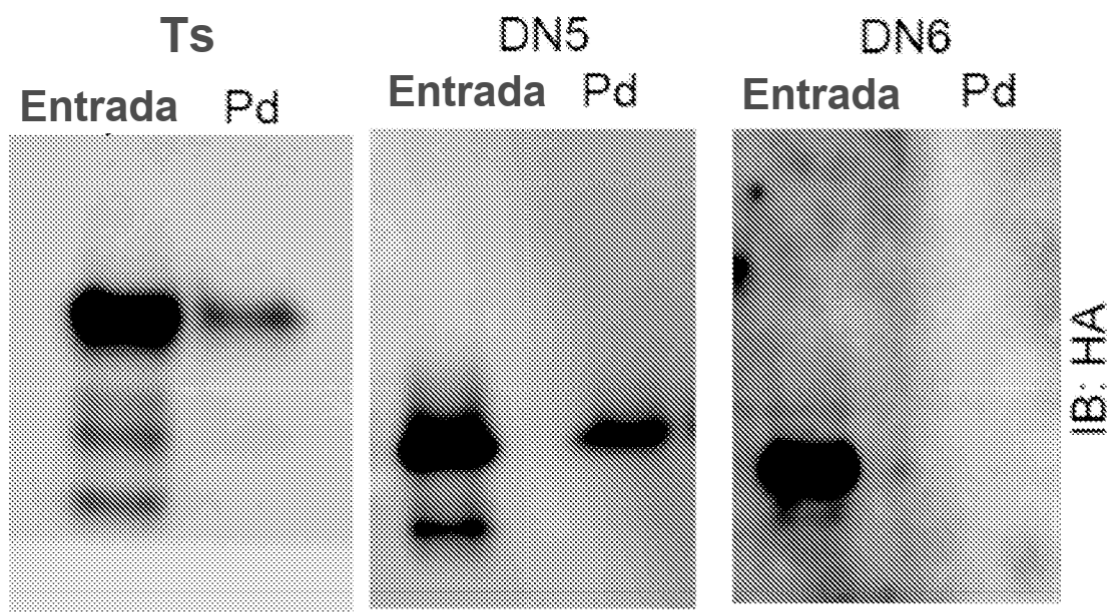


Fig. 21