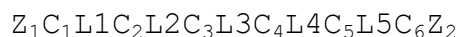


REIVINDICACIONES

1. Un péptido de nudo de cistina (CKP) de origen no natural que se une al factor de crecimiento endotelial vascular A
 5 (VEGF-A), donde el CKP comprende la estructura de armazón de cistina:



donde:

10 Z_1 y Z_2 son cualquier aminoácido;

L_1 es el Bucle 1 y tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en: $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO: 2), $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO: 3), $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ (SEQ ID NO: 4), $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$ (SEQ ID NO: 5) y $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$ (SEQ ID NO:
 15 6), donde cada uno de $X_1 - X_{10}$ es cualquier aminoácido;

L_2 es el Bucle 2 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 7), donde cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural;

L_3 es el Bucle 3 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3$, donde
 20 cada uno de $X_1 - X_3$ es cualquiera aminoácido o un aminoácido no natural;

L_4 es el Bucle 4 y tiene la estructura: X_1 , donde X_1 es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural;

L_5 es el Bucle 5 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3X_4X_5$ (SEQ
 25 ID NO: 7), donde cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural;

donde el aminoácido no natural se selecciona del grupo que consiste en L-propargilglicina-PEG₆-, L-sulfotirosina, L-norleucina, L-1-naftilalanina, L-2-naftilalanina, L-2-clorotriptófano, L-3-fluorotirosina, L-4-fluorofenilalanina,
 30 gamma-bencil-L-prolina, gamma-(4-fluoro-bencil)-L-prolina, 4-OH-L-prolina, 4-fluoro-L-prolina, 4-[4-(trifluorometil)-

bencil]-L-prolina, 3,4-difluoro-L-fenilalanina, 3,4-dicloro-
L-fenilalanina, 4-cloro-L-fenilalanina, 3-F,4-Cl-L-
fenilalanina, 2-piridona(NH para)-L-alanina, piridona(NH
meta)-L-alanina, 3-(1-N-metil indol)-L-alanina, 3-(1-N-etil
5 indol)-L-alanina, 3-(1-N-isopropil indol)-L-alanina, 3-(5-aza-
indol)-L-alanina, 4-metil-L-fenilalanina, 2-naftil-L-alanina,
L-4,4'-bifenilalanina, 3-(3-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-
quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinoxalinil)-L-alanina, 4-metil-
2-piridil-alanina, 4-etil-2-piridil-L-alanina, benzotiazol-L-
10 alanina, benzotiofeno-L-alanina, 3-isoquinolinil-L-alanina, t-
butil-L-alanina (también conocida como L-Nepentil glicina), 3-
ciclobutil-L-alanina, ciclopentil-L-alanina, 5,5,5-Trifluoro-
L-leucina, t-butil-L-glicina (también conocida como L-terc-
Leucina), L-ciclopentilglicina, L-ciclobutilglicina, 3,4-
15 hidroxi-L-fenilalanina, 3,4-fluoro-L-fenilalanina, 3-
fluoro,4-OH-L-fenilalanina, 2-cloro-L-tirosina, 2-metil-L-
tirosina, 2-etil-L-tirosina, 4-(naftalen-1-ol)-L-alanina, D-
serina, L-beta-homoserina, L-beta-alanina, N-alfa-metil
glicina, glicina amida, éster glicínico de glicerol, éster
20 glicínico de glicol, éster glicínico de oxetano-3-ilo y
glicina morfolina amida; y

donde el CKP se une a VEGF-A con una afinidad de 500 pM o mejor.

25 2. El CKP de la reivindicación 1, donde el CKP tiene una
conectividad de enlace disulfuro alterada en referencia a una
proteína inhibidora de la tripsina EETI-II de *Ecballium*
elaterium natural que tiene la secuencia de aminoácidos
indicada en SEQ ID NO: 1; donde la conectividad de enlace
30 disulfuro alterada es C1-C4, C2-C3 y C5-C6.

3. El CKP de la reivindicación 1 o la reivindicación 2,

donde Z_1 y/o Z_2 es G.

4. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde en L1:

5 X_3 no es I;
 X_5 no es M; y/o
 X_6 no es R.

5. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde
 10 en L1:

X_1 es un aminoácido seleccionado de P, Q, R, T, V, D, N, K, L y X;

X_2 es un aminoácido seleccionado de T, D, L, V, I, R, P, N y X;

15 X_3 es un aminoácido seleccionado de T, P, M, L, S, F, R y X;

X_4 es un aminoácido seleccionado de R, T, Q, D, W, L, E, S, K y X;

X_5 es un aminoácido seleccionado de F, P, V, E, K, L,
 20 I y X;

X_6 es un aminoácido seleccionado de K, N, F, P, L, Y, T, D, M y X;

X_7 es un aminoácido seleccionado de Q, W, H y X; y/o

X_8 es un aminoácido seleccionado de Y, A, G, D, E, W,
 25 S y X,

 donde X es un aminoácido no natural que se selecciona del grupo que consiste en L-propargilglicina-PEG₆-, L-sulfotirosina, L-norleucina, L-1-naftilalanina, L-2-naftilalanina, L-2-clorotriptófano, L-3-fluorotirosina, L-4-fluorofenilalanina, gamma-bencil-L-prolina, gamma-(4-fluoro-bencil)-L-prolina, 4-OH-L-prolina, 4-fluoro-L-prolina, 4-[4-(trifluorometil)-bencil]-L-prolina, 3,4-difluoro-L-

fenilalanina, 3,4-dicloro-L-fenilalanina, 4-cloro-L-fenilalanina, 3-F,4-Cl-L-fenilalanina, 2-piridona(NH para)-L-alanina, piridona(NH meta)-L-alanina, 3-(1-N-metil indol)-L-alanina, 3-(1-N-etil indol)-L-alanina, 3-(1-N-isopropil indol)-L-alanina, 3-(5-aza-indol)-L-alanina, 4-metil-L-fenilalanina, 2-naftil-L-alanina, L-4,4'-bifenilalanina, 3-(3-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinoxalinil)-L-alanina, 4-metil-2-piridil-alanina, 4-etil-2-piridil-L-alanina, benzotiazol-L-alanina, benzotiofeno-L-alanina, 3-isoquinolinil-L-alanina, t-butil-L-alanina (también conocida como L-Nepentil glicina), 3-ciclobutil-L-alanina, ciclopentil-L-alanina, 5,5,5-Trifluoro-L-leucina, t-butil-L-glicina (también conocida como L-terc-Leucina), L-ciclopentilglicina, L-ciclobutilglicina, 3,4-hidroxi-L-fenilalanina, 3,4-fluoro-L-fenilalanina, 3-fluoro,4-OH-L-fenilalanina, 2-cloro-L-tirosina, 2-metil-L-tirosina, 2-etil-L-tirosina, 4-(naftalen-1-ol)-L-alanina, D-serina, L-beta-homoserina, L-beta-alanina, N-alfa-metil glicina, glicina amida, éster glicínico de glicerol, éster glicínico de glicol, éster glicínico de oxetano-3-ilo y glicina morfolina amida.

6. El CKP de la reivindicación 5, donde en L1:
 X₉ es una aminoácido seleccionado de L, I, V, D, E y X,
 donde X es un aminoácido no natural que se selecciona del grupo
 que consiste en L-propargilglicina-PEG₆-, L-sulfotirosina, L-norleucina, L-1-naftilalanina, L-2-naftilalanina, L-2-clorotriptófano, L-3-fluorotirosina, L-4-fluorofenilalanina, gamma-bencil-L-prolina, gamma-(4-fluoro-bencil)-L-prolina, 4-OH-L-prolina, 4-fluoro-L-prolina, 4-[4-(trifluorometil)-bencil]-L-prolina, 3,4-difluoro-L-fenilalanina, 3,4-dicloro-L-fenilalanina, 4-cloro-L-fenilalanina, 3-F,4-Cl-L-

fenilalanina, 2-piridona(NH para)-L-alanina, piridona(NH meta)-L-alanina, 3-(1-N-metil indol)-L-alanina, 3-(1-N-etil indol)-L-alanina, 3-(1-N-isopropil indol)-L-alanina, 3-(5-aza-indol)-L-alanina, 4-metil-L-fenilalanina, 2-naftil-L-alanina, L-4,4'-bifenilalanina, 3-(3-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinoxalinil)-L-alanina, 4-metil-2-piridil-alanina, 4-etil-2-piridil-L-alanina, benzotiazol-L-alanina, benzotiofeno-L-alanina, 3-isoquinolinil-L-alanina, t-butil-L-alanina (también conocida como L-Nepentil glicina), 3-ciclobutil-L-alanina, ciclopentil-L-alanina, 5,5,5-Trifluoro-L-leucina, t-butil-L-glicina (también conocida como L-terc-Leucina), L-ciclopentilglicina, L-ciclobutilglicina, 3,4-hidroxi-L-fenilalanina, 3,4-fluoro-L-fenilalanina, 3-fluoro,4-OH-L-fenilalanina, 2-cloro-L-tirosina, 2-metil-L-tirosina, 2-etil-L-tirosina, 4-(naftalen-1-ol)-L-alanina, D-serina, L-beta-homoserina, L-beta-alanina, N-alfa-metil glicina, glicina amida, éster glicínico de glicerol, éster glicínico de glicol, éster glicínico de oxetano-3-ilo y glicina morfolina amida.

20

7. El CKP de la reivindicación 5 o la reivindicación 6, donde en L1:

X₁₀ es un aminoácido seleccionado de Y, T, M, N, F y X, donde X es un aminoácido no natural que se selecciona del grupo que consiste en L-propargilglicina-PEG₆-, L-sulfotirosina, L-norleucina, L-1-naftilalanina, L-2-naftilalanina, L-2-clorotriptófano, L-3-fluorotirosina, L-4-fluorofenilalanina, gamma-bencil-L-prolina, gamma-(4-fluoro-bencil)-L-prolina, 4-OH-L-prolina, 4-fluoro-L-prolina, 4-[4-(trifluorometil)-bencil]-L-prolina, 3,4-difluoro-L-fenilalanina, 3,4-dicloro-L-fenilalanina, 4-cloro-L-fenilalanina, 3-F,4-Cl-L-fenilalanina, 2-piridona(NH para)-L-

30

alanina, piridona(NH meta)-L-alanina, 3-(1-N-metil indol)-L-alanina, 3-(1-N-etil indol)-L-alanina, 3-(1-N-isopropil indol)-L-alanina, 3-(5-aza-indol)-L-alanina, 4-metil-L-fenilalanina, 2-naftil-L-alanina, L-4,4'-bifenilalanina, 3-(3-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinoxalinil)-L-alanina, 4-metil-2-piridil-alanina, 4-etil-2-piridil-L-alanina, benzotiazol-L-alanina, benzotiofeno-L-alanina, 3-isoquinolinil-L-alanina, t-butil-L-alanina (también conocida como L-Nepentil glicina), 3-ciclobutil-L-alanina, 10 ciclopentil-L-alanina, 5,5,5-Trifluoro-L-leucina, t-butil-L-glicina (también conocida como L-terc-Leucina), L-ciclopentilglicina, L-ciclobutilglicina, 3,4-hidroxi-L-fenilalanina, 3,4-fluoro-L-fenilalanina, 3-fluoro,4-OH-L-fenilalanina, 2-cloro-L-tirosina, 2-metil-L-tirosina, 2-etil-L-tirosina, 4-(naftalen-1-ol)-L-alanina, D-serina, L-beta-homoserina, L-beta-alanina, N-alfa-metil glicina, glicina amida, éster glicínico de glicerol, éster glicínico de glicol, éster glicínico de oxetano-3-ilo y glicina morfolina amida.

20

8. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde en L5, cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido con la excepción de que X_2 no es prolina (P).

25

9. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde en L5, cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido con la excepción de que X_4 no es glicina (G).

30

10. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde en L5:

X_1 es un aminoácido seleccionado de G, Q, H, R, L y Q;
 X_2 es un aminoácido seleccionado de P, M, W, Y, F, L y

H;

X₃ es un aminoácido seleccionado de N, F, H e Y;

X₄ es un aminoácido seleccionado de G, Q, D, N, K, H,
E y S; y/o

5 X₅ es un aminoácido seleccionado de F, S y T.

11. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde
L1 tiene la estructura X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈ (SEQ ID NO:4), y donde:

X₁ es un aminoácido seleccionado de P, Q y R;

10 X₂ es un aminoácido seleccionado de T, L y D;

X₃ es un aminoácido seleccionado de T, M y L;

X₄ es un aminoácido seleccionado de R, Q y D;

X₅ es un aminoácido seleccionado de F, P y V;

X₆ es un aminoácido seleccionado de K y F;

15 X₇ es un aminoácido seleccionado de Q y W; y

X₈ es un aminoácido seleccionado de Y, G y D.

12. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde
L1 tiene la estructura X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈ X₉ X₁₀ (SEQ ID NO:6), y donde:

20 X₁ es un aminoácido seleccionado de Q, R, T y V;

X₂ es un aminoácido seleccionado de T y D;

X₃ es P;

X₄ es un aminoácido seleccionado de T y W;

X₅ es un aminoácido seleccionado de F, E, P y K;

25 X₆ es un aminoácido seleccionado de N y P;

X₇ es un aminoácido seleccionado de W y H; y

X₈ es un aminoácido seleccionado de A, D, E y W;

X₉ es un aminoácido seleccionado de L y I; y

X₁₀ es un aminoácido seleccionado de Y, T, M y N.

30

13. El CKP de la reivindicación 11 o la reivindicación 12,
donde en L5:

X_1 es un aminoácido seleccionado de G, H y Q;

X_2 es un aminoácido seleccionado de P, M, W e Y;

X_3 es un aminoácido seleccionado de N e Y;

X_4 es un aminoácido seleccionado de G, Q y S; y

5 X_5 es un aminoácido seleccionado de F y S.

14. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde L1 tiene la estructura $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ (SEQ ID NO:4), y donde:

X_1 es un aminoácido seleccionado de D, Q, N y K;

10 X_2 es un aminoácido seleccionado de V, I, R, L y P;

X_3 es un aminoácido seleccionado de L, S, M, T y F;

X_4 es un aminoácido seleccionado de Q, L y E;

X_5 es P;

X_6 es un aminoácido seleccionado de F, L e Y;

15 X_7 es W; y

X_8 es G.

15. El CKP de la reivindicación 14, donde en L5:

X_3 es Y;

20 X_5 es S; y

donde X_1 , X_2 y X_4 son cada uno cualquier aminoácido, con la excepción de que X_1 no es G, X_2 no es P, X_4 no es G y/o X_5 no es F.

25 16. El CKP de la reivindicación 14 o la reivindicación 15, donde en L5:

X_1 es un aminoácido seleccionado de H, L, R y Q;

X_2 es un aminoácido seleccionado de W, F e Y;

X_3 es Y;

30 X_4 es un aminoácido seleccionado de Q, N, K, H y E; y

X_5 es S.

17. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde L1 tiene la estructura $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$ (SEQ ID NO: 6), y donde:

- 5 X_1 es un aminoácido seleccionado de K, Q, L y R;
- X_2 es un aminoácido seleccionado de N y D;
- X_3 es un aminoácido seleccionado de P y L;
- X_4 es un aminoácido seleccionado de L, T, S y K;
- X_5 es un aminoácido seleccionado de F, V, I y L;
- X_6 es un aminoácido seleccionado de N y D;
- 10 X_7 es W;
- X_8 es un aminoácido seleccionado de A y S;
- X_9 es un aminoácido seleccionado de L, V, E y D; y
- X_{10} es un aminoácido seleccionado de Y e F.

15 18. El CKP de la reivindicación 17, donde en L5:

- X_1 es Q;
- X_2 es un aminoácido seleccionado de L, F, M y H;
- X_3 es un aminoácido seleccionado de F, Y e H;
- X_4 es un aminoácido seleccionado de D, Q, N y K; y
- 20 X_5 es un aminoácido seleccionado de S y T.

19. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde en L2, X_1 es K, X_2 es Q, X_3 es D, X_4 es S y X_5 es D.

25 20. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde L1 tiene la estructura $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ (SEQ ID NO: 4), y donde:

- X_5 es P;
- X_7 es W;
- X_8 es G; y
- 30 donde X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_6 son cada uno cualquier aminoácido, con la excepción de que X_1 no es P, X_2 no es R, X_3 no es I, e/o X_6 no es R.

21. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 18, donde L1 tiene la estructura $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ (SEQ ID NO: 4), y donde:

- 5 X_1 es un aminoácido seleccionado de N y D;
 X_2 es un aminoácido seleccionado de I e V;
 X_3 es un aminoácido seleccionado de M y L;
 X_4 es un aminoácido seleccionado de L, Q, D y K;
 X_5 es P;
 X_6 es un aminoácido seleccionado de F, Y, T, L y M;
10 X_7 es W; y
 X_8 es G.

22. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 14-15 y 20-21, donde en L5:

- 15 X_1 es un aminoácido seleccionado de Q, H, L y R;
 X_2 es un aminoácido seleccionado de Y e W;
 X_3 es Y;
 X_4 es un aminoácido seleccionado de Q y N; y
 X_5 es S.

20

23. El CKP de la reivindicación 14-15 y 20-22, donde en L5:

- X_3 es Y;
 X_5 es S; y
donde X_1 , X_2 y X_4 son cada uno cualquier aminoácido, con
25 la excepción de que:
 X_1 no es G, X_2 no es P y/o X_4 no es G.

24. El CKP de la reivindicación 20-23, donde en L2:

- X_1 es un aminoácido seleccionado de G o E;
30 X_2 es un aminoácido seleccionado de Q, L, P, R, E y M;
 X_3 es un aminoácido seleccionado de S, D y N;
 X_4 es un aminoácido seleccionado de F, Y, L, M e I; y/o

X_5 es un aminoácido seleccionado de E, D, Q, L y S,

25. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, donde en L3, X_1 es L, X_2 es A y X_3 es G.

5

26. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, donde en L4, X_1 es V o F.

27. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 11-
10 12, 14, 17, 19-21 y 24-26, donde en L5, cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido con la excepción de que X_2 no es prolina (P).

28. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 11-
15 12, 14, 17, 19-21 y 24-26, donde en L5, cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido con la excepción de que X_4 no es glicina (G).

29. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 11-
20 12, 14, 17, 19-21 y 24-28, donde en L5:

X_1 es cualquier aminoácido excepto G;

X_2 es cualquier aminoácido excepto P;

X_3 es cualquier aminoácido excepto N;

X_4 es cualquier aminoácido excepto G; y/o

25 X_5 es cualquier aminoácido excepto F.

30. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde L1 tiene la estructura $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ (SEQ ID NO:4), y donde:

X_1 es un aminoácido seleccionado de N, D y X;

30 X_2 es un aminoácido seleccionado de I, V y X;

X_3 es M o X;

X_4 es un aminoácido seleccionado de L, Q y X;

X_5 es P o X;

X_6 es F, Y o X;

X_7 es W o X; y

X_8 es G o X, donde X es un aminoácido no natural que se

5 selecciona del grupo que consiste en L-propargilglicina-PEG₆-,
 L-sulfotirosina, L-norleucina, L-1-naftilalanina, L-2-
 naftilalanina, L-2-clorotriptófano, L-3-fluorotirosina, L-4-
 fluorofenilalanina, gamma-bencil-L-prolina, gamma-(4-fluoro-
bencil)-L-prolina, 4-OH-L-prolina, 4-fluoro-L-prolina, 4-[4-
 10 (trifluorometil)-bencil]-L-prolina, 3,4-difluoro-L-
fenilalanina, 3,4-dicloro-L-fenilalanina, 4-cloro-L-
fenilalanina, 3-F,4-Cl-L-fenilalanina, 2-piridona(NH para)-L-
alanina, piridona(NH meta)-L-alanina, 3-(1-N-metil indol)-L-
alanina, 3-(1-N-etil indol)-L-alanina, 3-(1-N-isopropil
 15 indol)-L-alanina, 3-(5-aza-indol)-L-alanina, 4-metil-L-
fenilalanina, 2-naftil-L-alanina, L-4,4'-bifenilalanina, 3-(3-
quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-
quinoxalinil)-L-alanina, 4-metil-2-piridil-alanina, 4-etil-2-
piridil-L-alanina, benzotiazol-L-alanina, benzotiofeno-L-
 20 alanina, 3-isoquinolinil-L-alanina, t-butil-L-alanina (también
conocida como L-Nepentil glicina), 3-ciclobutil-L-alanina,
ciclopentil-L-alanina, 5,5,5-Trifluoro-L-leucina, t-butil-L-
glicina (también conocida como L-terc-Leucina), L-
ciclopentilglicina, L-ciclobutilglicina, 3,4-hidroxi-L-
 25 fenilalanina, 3,4-fluoro-L-fenilalanina, 3-fluoro,4-OH-L-
fenilalanina, 2-cloro-L-tirosina, 2-metil-L-tirosina, 2-etil-
L-tirosina, 4-(naftalen-1-ol)-L-alanina, D-serina, L-beta-
homoserina, L-beta-alanina, N-alfa-metil glicina, glicina
amida, éster glicínico de glicerol, éster glicínico de
 30 glicol, éster glicínico de oxetano-3-ilo y glicina morfolina
amida.

31. El CKP de la reivindicación 28, donde en L3, cada uno de $X_1 - X_3$ es cualquier aminoácido o aminoácido no natural con la excepción de que X_1 no es Leucina (L), X_2 no es Alanina (A) y X_3 no es glicina (G), donde el aminoácido no natural se
5 selecciona del grupo que consiste en L-propargilglicina-PEG₆-, L-sulfotirosina, L-norleucina, L-1-naftilalanina, L-2-naftilalanina, L-2-clorotriptófano, L-3-fluorotirosina, L-4-fluorofenilalanina, gamma-bencil-L-prolina, gamma-(4-fluoro-bencil)-L-prolina, 4-OH-L-prolina, 4-fluoro-L-prolina, 4-[4-
10 (trifluorometil)-bencil]-L-prolina, 3,4-difluoro-L-fenilalanina, 3,4-dicloro-L-fenilalanina, 4-cloro-L-fenilalanina, 3-F,4-Cl-L-fenilalanina, 2-piridona(NH para)-L-alanina, piridona(NH meta)-L-alanina, 3-(1-N-metil indol)-L-alanina, 3-(1-N-etil indol)-L-alanina, 3-(1-N-isopropil
15 indol)-L-alanina, 3-(5-aza-indol)-L-alanina, 4-metil-L-fenilalanina, 2-naftil-L-alanina, L-4,4'-bifenilalanina, 3-(3-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinoxalinil)-L-alanina, 4-metil-2-piridil-alanina, 4-etil-2-piridil-L-alanina, benzotiazol-L-alanina, benzotiofeno-L-
20 alanina, 3-isoquinolinil-L-alanina, t-butil-L-alanina (también conocida como L-Nepentil glicina), 3-ciclobutil-L-alanina, ciclopentil-L-alanina, 5,5,5-Trifluoro-L-leucina, t-butil-L-glicina (también conocida como L-terc-Leucina), L-ciclopentilglicina, L-ciclobutilglicina, 3,4-hidroxi-L-
25 fenilalanina, 3,4-fluoro-L-fenilalanina, 3-fluoro,4-OH-L-fenilalanina, 2-cloro-L-tirosina, 2-metil-L-tirosina, 2-etil-L-tirosina, 4-(naftalen-1-ol)-L-alanina, D-serina, L-beta-homoserina, L-beta-alanina, N-alfa-metil glicina, glicina amida, éster glicínico de glicerol, éster glicínico de
30 glicol, éster glicínico de oxetano-3-ilo y glicina morfolina amida.

32. El CKP de la reivindicación 28 o la reivindicación 29, donde en L3:

X_1 es un aminoácido seleccionado de M, F, L, V y X;

X_2 es un aminoácido seleccionado de S, N, Q, I, Y, E,
5 V, T y X;

X_3 es un aminoácido seleccionado de D, Q, T, N, E, R y X, donde X es un aminoácido no natural que se selecciona del grupo que consiste en L-propargilglicina-PEG₆-, L-sulfotirosina, L-norleucina, L-1-naftilalanina, L-2-naftilalanina, L-2-clorotriptófano, L-3-fluorotirosina, L-4-fluorofenilalanina, gamma-bencil-L-prolina, gamma-(4-fluoro-bencil)-L-prolina, 4-OH-L-prolina, 4-fluoro-L-prolina, 4-[4-(trifluorometil)-bencil]-L-prolina, 3,4-difluoro-L-fenilalanina, 3,4-dicloro-L-fenilalanina, 4-cloro-L-fenilalanina, 3-F,4-Cl-L-fenilalanina, 2-piridona(NH para)-L-alanina, piridona(NH meta)-L-alanina, 3-(1-N-metil indol)-L-alanina, 3-(1-N-etil indol)-L-alanina, 3-(1-N-isopropil indol)-L-alanina, 3-(5-aza-indol)-L-alanina, 4-metil-L-fenilalanina, 2-naftil-L-alanina, L-4,4'-bifenilalanina, 3-(3-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinoxalinil)-L-alanina, 4-metil-2-piridil-alanina, 4-etil-2-piridil-L-alanina, benzotiazol-L-alanina, benzotiofeno-L-alanina, 3-isoquinolinil-L-alanina, t-butil-L-alanina (también conocida como L-Nepentil glicina), 3-ciclobutil-L-alanina, 25 ciclopentil-L-alanina, 5,5,5-Trifluoro-L-leucina, t-butil-L-glicina (también conocida como L-terc-Leucina), L-ciclopentilglicina, L-ciclobutilglicina, 3,4-hidroxi-L-fenilalanina, 3,4-fluoro-L-fenilalanina, 3-fluoro,4-OH-L-fenilalanina, 2-cloro-L-tirosina, 2-metil-L-tirosina, 2-etil-L-tirosina, 4-(naftalen-1-ol)-L-alanina, D-serina, L-beta-homoserina, L-beta-alanina, N-alfa-metil glicina, glicina amida, éster glicínico de glicerol, éster glicínico de
30

glicol, éster glicínico de oxetano-3-ilo y glicina morfolina amida.

33. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-30,
 5 donde en L4, X₁ es cualquier aminoácido excepto V o un aminoácido no natural seleccionado del grupo que consiste en L-propargilglicina-PEG₆-, L-sulfotirosina, L-norleucina, L-1-naftilalanina, L-2-naftilalanina, L-2-clorotriptófano, L-3-fluorotirosina, L-4-fluorofenilalanina, gamma-bencil-L-
 10 prolina, gamma-(4-fluoro-bencil)-L-prolina, 4-OH-L-prolina, 4-fluoro-L-prolina, 4-[4-(trifluorometil)-bencil]-L-prolina, 3,4-difluoro-L-fenilalanina, 3,4-dicloro-L-fenilalanina, 4-cloro-L-fenilalanina, 3-F,4-Cl-L-fenilalanina, 2-piridona(NH para)-L-alanina, piridona(NH meta)-L-alanina, 3-(1-N-metil
 15 indol)-L-alanina, 3-(1-N-etil indol)-L-alanina, 3-(1-N-isopropil indol)-L-alanina, 3-(5-aza-indol)-L-alanina, 4-metil-L-fenilalanina, 2-naftil-L-alanina, L-4,4'-bifenilalanina, 3-(3-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinoxalinil)-L-alanina, 4-metil-2-piridil-
 20 alanina, 4-etil-2-piridil-L-alanina, benzotiazol-L-alanina, benzotiofeno-L-alanina, 3-isoquinolinil-L-alanina, t-butil-L-alanina (también conocida como L-Nepentil glicina), 3-ciclobutil-L-alanina, ciclopentil-L-alanina, 5,5,5-Trifluoro-L-leucina, t-butil-L-glicina (también conocida como L-terc-
 25 Leucina), L-ciclopentilglicina, L-ciclobutilglicina, 3,4-hidroxi-L-fenilalanina, 3,4-fluoro-L-fenilalanina, 3-fluoro,4-OH-L-fenilalanina, 2-cloro-L-tirosina, 2-metil-L-tirosina, 2-etil-L-tirosina, 4-(naftalen-1-ol)-L-alanina, D-serina, L-beta-homoserina, L-beta-alanina, N-alfa-metil
 30 glicina, glicina amida, éster glicínico de glicerol, éster glicínico de glicol, éster glicínico de oxetano-3-ilo y glicina morfolina amida.

34. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-31, donde en L4, X₁ es I, L o X, donde X es un aminoácido no natural seleccionado del grupo que consiste en L-propargilglicina-PEG₆-
 5 , L-sulfotirosina, L-norleucina, L-1-naftilalanina, L-2-naftilalanina, L-2-clorotriptófano, L-3-fluorotirosina, L-4-fluorofenilalanina, gamma-bencil-L-prolina, gamma-(4-fluoro-bencil)-L-prolina, 4-OH-L-prolina, 4-fluoro-L-prolina, 4-[4-(trifluorometil)-bencil]-L-prolina, 3,4-difluoro-L-
 10 fenilalanina, 3,4-dicloro-L-fenilalanina, 4-cloro-L-fenilalanina, 3-F,4-Cl-L-fenilalanina, 2-piridona(NH para)-L-alanina, piridona(NH meta)-L-alanina, 3-(1-N-metil indol)-L-alanina, 3-(1-N-etil indol)-L-alanina, 3-(1-N-isopropil indol)-L-alanina, 3-(5-aza-indol)-L-alanina, 4-metil-L-
 15 fenilalanina, 2-naftil-L-alanina, L-4,4'-bifenilalanina, 3-(3-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinoxalinil)-L-alanina, 4-metil-2-piridil-alanina, 4-etil-2-piridil-L-alanina, benzotiazol-L-alanina, benzotiofeno-L-alanina, 3-isquinolinil-L-alanina, t-butil-L-alanina (también
 20 conocida como L-Nepentil glicina), 3-ciclobutil-L-alanina, ciclopentil-L-alanina, 5,5,5-Trifluoro-L-leucina, t-butil-L-glicina (también conocida como L-terc-Leucina), L-ciclopentilglicina, L-ciclobutilglicina, 3,4-hidroxi-L-fenilalanina, 3,4-fluoro-L-fenilalanina, 3-fluoro,4-OH-L-
 25 fenilalanina, 2-cloro-L-tirosina, 2-metil-L-tirosina, 2-etil-L-tirosina, 4-(naftalen-1-ol)-L-alanina, D-serina, L-beta-homoserina, L-beta-alanina, N-alfa-metil glicina, glicina amida, éster glicínico de glicerol, éster glicínico de glicol, éster glicínico de oxetano-3-ilo y glicina morfolina
 30 amida.

35. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-32,

donde en L5:

X_3 es Y o X;

X_5 es S o X; y

donde X_1 , X_2 y X_4 son cada uno cualquier aminoácido o
 5 X, con la excepción de que X_1 no es G, X_2 no es P y/o X_4 no es
 G, donde X es un aminoácido no natural seleccionado del grupo
 que consiste en L-propargilglicina-PEG₆-, L-sulfotirosina, L-
 norleucina, L-1-naftilalanina, L-2-naftilalanina, L-2-
 clorotriptófano, L-3-fluorotirosina, L-4-fluorofenilalanina,
 10 gamma-bencil-L-prolina, gamma-(4-fluoro-bencil)-L-prolina, 4-
OH-L-prolina, 4-fluoro-L-prolina, 4-[4-(trifluorometil)-
bencil]-L-prolina, 3,4-difluoro-L-fenilalanina, 3,4-dicloro-
L-fenilalanina, 4-cloro-L-fenilalanina, 3-F,4-Cl-L-
fenilalanina, 2-piridona(NH para)-L-alanina, piridona(NH
 15 meta)-L-alanina, 3-(1-N-metil indol)-L-alanina, 3-(1-N-etil
indol)-L-alanina, 3-(1-N-isopropil indol)-L-alanina, 3-(5-aza-
indol)-L-alanina, 4-metil-L-fenilalanina, 2-naftil-L-alanina,
L-4,4'-bifenilalanina, 3-(3-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-
quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinoxalinil)-L-alanina, 4-metil-
 20 2-piridil-alanina, 4-etil-2-piridil-L-alanina, benzotiazol-L-
alanina, benzotiofeno-L-alanina, 3-isoquinolinil-L-alanina, t-
butil-L-alanina (también conocida como L-Nepentil glicina), 3-
ciclobutil-L-alanina, ciclopentil-L-alanina, 5,5,5-Trifluoro-
L-leucina, t-butil-L-glicina (también conocida como L-terc-
 25 Leucina), L-ciclopentilglicina, L-ciclobutilglicina, 3,4-
hidroxi-L-fenilalanina, 3,4-fluoro-L-fenilalanina, 3-
fluoro,4-OH-L-fenilalanina, 2-cloro-L-tirosina, 2-metil-L-
tirosina, 2-etil-L-tirosina, 4-(naftalen-1-ol)-L-alanina, D-
serina, L-beta-homoserina, L-beta-alanina, N-alfa-metil
 30 glicina, glicina amida, éster glicínico de glicerol, éster
glicínico de glicol, éster glicínico de oxetano-3-ilo y
glicina morfolina amida.

36. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 11-12, 14, 17, 19-21 y 24-26, donde en L5, cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido con la excepción de que X_2 no es prolina (P).

37. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 11-12, 14, 17, 19-21 y 24-26, donde en L5, cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido con la excepción de que X_4 no es glicina (G).

38. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-33, donde en L5:

X_1 es un aminoácido seleccionado de Q, H y X;
 X_2 es un aminoácido seleccionado de Y, W y X;
 X_3 es Y o X;
 X_4 es un aminoácido seleccionado de Q, N o X;
 X_5 es S o X, donde X es un aminoácido no natural que se selecciona del grupo que consiste en L-propargilglicina-PEG₆-, L-sulfotirosina, L-norleucina, L-1-naftilalanina, L-2-naftilalanina, L-2-clorotriptófano, L-3-fluorotirosina, L-4-fluorofenilalanina, gamma-bencil-L-prolina, gamma-(4-fluorobencil)-L-prolina, 4-OH-L-prolina, 4-fluoro-L-prolina, 4-[4-(trifluorometil)-bencil]-L-prolina, 3,4-difluoro-L-fenilalanina, 3,4-dicloro-L-fenilalanina, 4-cloro-L-fenilalanina, 3-F,4-Cl-L-fenilalanina, 2-piridona(NH para)-L-alanina, piridona(NH meta)-L-alanina, 3-(1-N-metil indol)-L-alanina, 3-(1-N-etil indol)-L-alanina, 3-(1-N-isopropil indol)-L-alanina, 3-(5-aza-indol)-L-alanina, 4-metil-L-fenilalanina, 2-naftil-L-alanina, L-4,4'-bifenilalanina, 3-(3-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinoxalinil)-L-alanina, 4-metil-2-piridil-alanina, 4-etil-2-

piridil-L-alanina, benzotiazol-L-alanina, benzotiofeno-L-
 alanina, 3-isoquinolinil-L-alanina, t-butil-L-alanina (también
 conocida como L-Nepentil glicina), 3-ciclobutil-L-alanina,
 ciclopentil-L-alanina, 5,5,5-Trifluoro-L-leucina, t-butil-L-
 5 glicina (también conocida como L-terc-Leucina), L-
 ciclopentilglicina, L-ciclobutilglicina, 3,4-hidroxi-L-
 fenilalanina, 3,4-fluoro-L-fenilalanina, 3-fluoro,4-OH-L-
 fenilalanina, 2-cloro-L-tirosina, 2-metil-L-tirosina, 2-etil-
 L-tirosina, 4-(naftalen-1-ol)-L-alanina, D-serina, L-beta-
 10 homoserina, L-beta-alanina, N-alfa-metil glicina, glicina
 amida, éster glicínico de glicerol, éster glicínico de
 glicol, éster glicínico de oxetano-3-ilo y glicina morfolina
 amida.

15 39. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-34,
 donde en L2:

X_1 es G o X;

X_2 es R, P o X;

X_3 es D o X;

20 X_4 es F, I o X; y

X_5 es E, D o X, donde X es un aminoácido no natural que

se selecciona del grupo que consiste en L-propargilglicina-
 PEG₆-, L-sulfotirosina, L-norleucina, L-1-naftilalanina, L-2-
 naftilalanina, L-2-clorotriptófano, L-3-fluorotirosina, L-4-
 25 fluorofenilalanina, gamma-bencil-L-prolina, gamma-(4-fluoro-
bencil)-L-prolina, 4-OH-L-prolina, 4-fluoro-L-prolina, 4-[4-
(trifluorometil)-bencil]-L-prolina, 3,4-difluoro-L-
fenilalanina, 3,4-dicloro-L-fenilalanina, 4-cloro-L-
fenilalanina, 3-F,4-Cl-L-fenilalanina, 2-piridona(NH para)-L-
 30 alanina, piridona(NH meta)-L-alanina, 3-(1-N-metil indol)-L-
alanina, 3-(1-N-etil indol)-L-alanina, 3-(1-N-isopropil
indol)-L-alanina, 3-(5-aza-indol)-L-alanina, 4-metil-L-

fenilalanina, 2-naftil-L-alanina, L-4,4'-bifenilalanina, 3-(3-
quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-
quinoxalinil)-L-alanina, 4-metil-2-piridil-alanina, 4-etil-2-
piridil-L-alanina, benzotiazol-L-alanina, benzotiofeno-L-
 5 alanina, 3-isoquinolinil-L-alanina, t-butil-L-alanina (también
conocida como L-Nepentil glicina), 3-ciclobutil-L-alanina,
ciclopentil-L-alanina, 5,5,5-Trifluoro-L-leucina, t-butil-L-
glicina (también conocida como L-terc-Leucina), L-
ciclopentilglicina, L-ciclobutilglicina, 3,4-hidroxi-L-
 10 fenilalanina, 3,4-fluoro-L-fenilalanina, 3-fluoro,4-OH-L-
fenilalanina, 2-cloro-L-tirosina, 2-metil-L-tirosina, 2-etil-
L-tirosina, 4-(naftalen-1-ol)-L-alanina, D-serina, L-beta-
homoserina, L-beta-alanina, N-alfa-metil glicina, glicina
amida, éster glicínico de glicerol, éster glicínico de
 15 glicol, éster glicínico de oxetano-3-ilo y glicina morfolina
amida.

40. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que
 comprende la secuencia de aminoácidos
 20 GCNIMLPFWGCGRDFECLQQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 103).

41. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que
 comprende la secuencia de aminoácidos
 GCNIMLPFWGCGRDFECVERCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 104).

25

42. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que
 comprende la secuencia de aminoácidos
 GCNIMLPFWGCGRDFECMSDCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 105).

30

43. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que
 comprende la secuencia de aminoácidos
 GCNIMLPFWGCGRDFECMNQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 106).

44. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que comprende la secuencia de aminoácidos GCNIMLPFWGCGRDFECMQTCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 107).
- 5
45. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que comprende la secuencia de aminoácidos GCNIMLPFWGCGRDFECVYQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 108).
- 10
46. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que comprende la secuencia de aminoácidos GCNIMLPFWGCGRDFECFINCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 109).
- 15
47. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que comprende la secuencia de aminoácidos GCNIMLPFWGCGRDFECVSQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 110).
- 20
48. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que comprende la secuencia de aminoácidos GCNIMLPFWGCGRDFECFYECICQYYQSCG (SEQ ID NO: 111).
- 25
49. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que comprende la secuencia de aminoácidos GCNIMLPFWGCGRDFECFYECICQYYQSCG (SEQ ID NO: 112).
- 30
50. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que comprende la secuencia de aminoácidos GCNIMLPFWGCGRDFECMEQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 113).
51. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que comprende la secuencia de aminoácidos GCNIMLPFWGCGRDFECVYRCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 114).

52. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que comprende la secuencia de aminoácidos GCDVMQPYWGCGPDIDCFVRCLCHWYNSCG (SEQ ID NO: 139).

5

53. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que comprende la secuencia de aminoácidos GCDVMQPYWGCGPDIDCLSNICICHWYNSCG (SEQ ID NO: 140).

10

54. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que comprende la secuencia de aminoácidos GCNIMLPYWGCGRDFECMEQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 142).

15

55. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que comprende la secuencia de aminoácidos GCNIXLPFWGCGRDFECMSDCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 144), donde X es norleucina (Nle).

20

56. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que comprende la secuencia de aminoácidos GCNIXLPFWGCGRDFECVSQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 145), donde X es norleucina (Nle).

25

57. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que comprende la secuencia de aminoácidos GCNIXLPYWGCGRDFECMEQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 146), donde X es norleucina (Nle).

30

58. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que comprende la secuencia de aminoácidos GCDVXQPYWGCGPDIDCLSNICICHWYNSCG (SEQ ID NO: 224), donde X es norleucina.

59. Un péptido de nudo de cistina (CKP) de origen no natural que comprende un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en: GCNIMLPFWGCGRDFECMEQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 113),
 5 GCNIMLPFWGCGRDFECVYRCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 114),
 GCDVMQPYWGCGPDIDCFVRCLCHWYNNSCG (SEQ ID NO: 139),
 GCDVMQPYWGCGPDIDCLSNICICWYNNSCG (SEQ ID NO: 140),
 GCNIMLPYWGCGRDFECMEQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 142),
 GCNIXLPFWGCGRDFECMSDCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 144), donde X es
 10 norleucina (Nle), GCNIXLPFWGCGRDFECVSQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 145), donde X es norleucina (Nle),
 GCNIXLPYWGCGRDFECMEQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 146), donde X es norleucina (Nle), y GCDVXQPYWGCGPDIDCLSNICICWYNNSCG (SEQ ID NO: 224), donde X es norleucina.

15

60. El CKP de la reivindicación 59, que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en GCNIMLPFWGCGRDFECMEQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 113).

20 61. El CKP de la reivindicación 59, que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en GCNIMLPFWGCGRDFECVYRCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 114).

25 62. El CKP de la reivindicación 59, que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en GCDVMQPYWGCGPDIDCFVRCLCHWYNNSCG (SEQ ID NO: 139).

30 63. El CKP de la reivindicación 59, que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en GCDVMQPYWGCGPDIDCLSNICICWYNNSCG (SEQ ID NO: 140).

64. El CKP de la reivindicación 59, que comprende la

secuencia de aminoácidos establecida en
GCNIMLPYWGCGRDFECMEQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 142).

65. El CKP de la reivindicación 59, que comprende la
5 secuencia de aminoácidos establecida en
GCNIXLPFWGCGRDFECMSDCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 144), donde X es
norleucina (Nle).

66. El CKP de la reivindicación 59, que comprende la
10 secuencia de aminoácidos establecida en
GCNIXLPFWGCGRDFECVSCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 145), donde X es
norleucina (Nle).

67. El CKP de la reivindicación 59, que comprende la
15 secuencia de aminoácidos establecida en
GCNIXLPYWGCGRDFECMEQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 146), donde X es
norleucina (Nle).

68. El CKP de la reivindicación 59, que comprende la
20 secuencia de aminoácidos establecida en
GCDVXQPYWGCGPDIDCLSNICICHWYNNSCG (SEQ ID NO: 224), donde X es
norleucina.

69. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 59-68,
25 donde the CKP binds VEGF-A.

70. Un péptido de nudo de cistina (CKP) de origen no natural
que comprende un aminoácido seleccionado del grupo que consiste
en: GCDVX₁QPYWGCGPDI-D/E-CLS-N/K/X₂-CICHWYNNSCG (SEQ ID NO:
30 534), GCDVX₁QPYWGCGPDI-N/K/X₂-CLS-D/E-CICHWYNNSCG (SEQ ID NO:
535), GCNIX₁LPYWGCGRDF-D/E-CME-N/K/X₂-CICQYYQSCG (SEQ ID NO:
538), GCNIX₁LPYWGCGRDF-N/K/X₂-CME-D/E-CICQYYQSCG (SEQ ID NO:

539), GCNIX₁LPFWGCGRDF-D/E-CVS-N/K/X₂-CICQYYQSCG (SEQ ID NO: 540) y GCNIX₁LPFWGCGRDF-N/K/X₂-CVS-D/E-CICQYYQSCG (SEQ ID NO: 541), donde X₁ es norleucina and X₂ es ornitina.

5 71. El CKP de la reivindicación 70, que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en GCDVX₁QPYWGCGPDI-D/E-CLS-N/K/X₂-CICHWYNNSCG (SEQ ID NO: 534), donde X₁ es norleucina and X₂ es ornitina.

10 72. El CKP de la reivindicación 71, que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en GCDVXQPYWGCGPDIDCLSKCICHWYNNSCG (SEQ ID NO: 536), donde X es norleucina.

15 73. El CKP de la reivindicación 71, que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en GCDVX₁QPYWGCGPDIDCLSX₂CICHWYNNSCG (SEQ ID NO: 537), donde X₁ es norleucina and X₂ es ornitina.

20 74. El CKP de la reivindicación 70, que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en GCDVX₁QPYWGCGPDI-N/K/X₂-CLS-D/E-CICHWYNNSCG (SEQ ID NO: 535), donde X₁ es norleucina and X₂ es ornitina.

25 75. El CKP de la reivindicación 70, que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en GCNIX₁LPYWGCGRDF-D/E-CME-N/K/X₂-CICQYYQSCG (SEQ ID NO: 538), donde X₁ es norleucina and X₂ es ornitina.

30 76. El CKP de la reivindicación 75, que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en GCNIXLPYWGCGRDFECMEKCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 543), donde X es

norleucina.

77. El CKP de la reivindicación 75, que comprende la
secuencia de aminoácidos establecida en
5 GCNIX₁LPYWGCGRDFECMEX₂CICQYYQSCG (SEQ ID NO: 544), donde X₁ es
norleucina and X₂ es ornitina.

78. El CKP de la reivindicación 70, que comprende la
secuencia de aminoácidos establecida en GCNIX₁LPYWGCGRDF-
10 N/K/X₂-CME-D/E-CICQYYQSCG (SEQ ID NO: 539), donde X₁ es
norleucina and X₂ es ornitina.

79. El CKP de la reivindicación 70, que comprende la
secuencia de aminoácidos establecida en GCNIX₁LPFWGCGRDF-D/E-
15 CVS-N/K/X₂-CICQYYQSCG (SEQ ID NO: 540), donde X₁ es norleucina
and X₂ es ornitina.

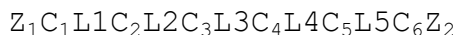
80. El CKP de la reivindicación 79, que comprende la
secuencia de aminoácidos establecida en
20 GCNIX₁LPFWGCGRDFECVSKCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 545), donde X es
norleucina.

81. El CKP de la reivindicación 79, que comprende la
secuencia de aminoácidos establecida en
25 GCNIX₁LPFWGCGRDFECVSX₂CICQYYQSCG (SEQ ID NO: 546), donde X₁ es
norleucina and X₂ es ornitina.

82. El CKP de la reivindicación 70, que comprende la
secuencia de aminoácidos establecida en GCNIX₁LPFWGCGRDF-
30 N/K/X₂-CVS-D/E-CICQYYQSCG (SEQ ID NO: 541), donde X₁ es
norleucina and X₂ es ornitina.

83. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 70-82, donde the CKP binds VEGF-A.

84. Un péptido de nudo de cistina (CKP) de origen no natural
5 que se une a VEGF-A, donde el CKP comprende la estructura de
armazón de cistina:



10 donde:

Z_1 y Z_2 son cualquier aminoácido, má que un aminoácido o un aminoácido no natural;

L1 es el Bucle 1 y tiene un estructura seleccionada del grupo que consiste en: $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$, $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$, y
15 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$, donde cada uno de $X_1 - X_{10}$ es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural;

L2 es el Bucle 2 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3X_4X_5$, donde cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural;

20 L3 es el Bucle 3 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3$ donde cada uno de $X_1 - X_3$ es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural;

L4 es el Bucle 4 y tiene la estructura: X_1 , donde X_1 es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural;

25 L5 es el Bucle 5 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3X_4X_5$, donde cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural;

Donde el aminoácido no natural se selecciona del grupo que consiste en L-propargilglicina-PEG₆-, L-sulfotirosina, L-norleucina, L-1-naftilalanina, L-2-naftilalanina, L-2-clorotriptofano, L-3-fluorotirosina, ~~L-4-fluorofenilalanina,~~
30 gamma-bencil-L-prolina, gamma-(4-fluoro-bencil)-L-prolina, 4-

OH-L-prolina, 4-fluoro-L-prolina, 4-[4-(trifluorometil)-
 bencil]-L-prolina, 3,4-difluoro-L-fenilalanina, 3,4-dicloro-
 L-fenilalanina, 4-cloro-L-fenilalanina, 3-F,4-Cl-L-
 fenilalanina, 2-piridona(NH para)-L-alanina, piridona(NH
 5 meta)-L-alanina, 3-(1-N-metil indol)-L-alanina, 3-(1-N-etil
 indol)-L-alanina, 3-(1-N-isopropil indol)-L-alanina, 3-(5-aza-
 indol)-L-alanina, 4-metil-L-fenilalanina, 2-naftil-L-alanina,
 L-4,4'-bifenilalanina, 3-(3-quinolinil)-L-alanina, 3-(2-
 quinolinil)-L-alanina, 3-(2-quinoxalinil)-L-alanina, 4-metil-
 10 2-piridil-alanina, 4-etil-2-piridil-L-alanina, benzotiazol-L-
 alanina, benzotiofeno-L-alanina, 3-isouquinolinil-L-alanina, t-
 butil-L-alanina (también conocida como L-Nepentil glicina), 3-
 ciclobutil-L-alanina, ciclopentil-L-alanina, 5,5,5-Trifluoro-
 L-leucina, t-butil-L-glicina (también conocida como L-terc-
 15 Leucina), L-ciclopentilglicina, L-ciclobutilglicina, 3,4-
 hidroxil-L-fenilalanina, 3,4-fluoro-L-fenilalanina, 3-
 fluoro,4-OH-L-fenilalanina, 2-cloro-L-tirosina, 2-metil-L-
 tirosina, 2-etil-L-tirosina, 4-(naftalen-1-ol)-L-alanina, D-
 serina, L-beta-homoserina, L-beta-alanina, N-alfa-metil
 20 glicina, glicina amida, éster glicínico de glicerol, éster
 glicínico de glicol, éster glicínico de oxetano-3-ilo y
 glicina morfolina amida. y

donde el CKP tiene una conectividad de enlace disulfuro
 alterada en referencia a una proteína inhibidora de la tripsina
 25 EETI-II de *Ecballium elaterium* natural que tiene la secuencia
 de aminoácidos indicada en SEQ ID NO: 1; donde la conectividad
 de enlace disulfuro alterada es C1-C4, C2-C3 y C5-C6; y donde
 el CKP tiene un porcentaje de contenido de hélice alfa de al
 menos 20%.

30

85. El CKP de la reivindicación 84, donde en donde el CKP
 se une a VEGF-A con una afinidad de 500 pM o menor.

86. El CKP de las reivindicaciones 1-58 y 84-85, donde la afinidad de unión se determina a través de resonancia de plasmones superficiales.

5

87. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 84-86, donde en L5, cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido con la excepción de que X_2 no es prolina (P).

10

88. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 84-86, donde en L5, cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido con la excepción de que X_4 no es glicina (G).

15

89. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-88, donde

(a) el grupo carboxilo del extremo C del péptido está protegido;

(b) la amina del pextremo N del péptido (CKP) está protegida; o

20

(c) el grupo carboxilo del extremo C y la amina del extremo N del péptido (CKP) están protegidos.

90. El CKP de la reivindicación 89, donde

25

(a) el grupo carboxilo del extremo C del péptido está amidado;

(b) la amina del pextremo N del péptido (CKP) está acetilada; o

30

(c) el grupo carboxilo del extremo C del péptido está amidado y la amina del extremo N del péptido (CKP) está acetilada.

91. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-90,

donde el CKP inhibe la actividad de VEGF-A.

92. El CKP de las reivindicaciones 1-91, donde el CKP inhibe la actividad de VEGF-A con una CI_{50} entre aproximadamente 0.5 nM y aproximadamente 1.0 nM.

93. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-92, donde la proteína nuclear EETI-II de origen no natural se une a VEGF-A humano, VEGF-A de ratón y VEGF-A de rata.

10

94. Un CKP de origen no natural que compite con el anticuerpo G6.31 por la unión a VEGF-A.

95. Un CKP de origen no natural que compite con el CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-94 por la unión a VEGF-A.

15

96. Un CKP de origen no natural que se une a un epítipo en VEGF-A que comprende al menos uno de los residuos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en: V14, V15, F17, D19, Y21, Q22, Y25, I46, K48, N62, D63, L66, M81, I83, K84, P85, H86, G88, Q89, I91, C104, R105 y P106.

20

97. El CKP de la reivindicación 96, donde los residuos se seleccionan del grupo que consiste en: K48, N62 y D63.

25

98. El CKP de la reivindicación 96, donde los residuos se seleccionan del grupo que consiste en: Y21, Y25 y P106.

99. El CKP de la reivindicación 96, donde los residuos se seleccionan del grupo que consiste en: H86 y Q89.

30

100. El CKP de la reivindicación 96, donde los residuos se seleccionan del grupo que consiste en:

M81, D19 y Q22.

5

101. El CKP de la reivindicación 96, donde los residuos se seleccionan del grupo que consiste en: F17, M81 y I91.

102. El CKP de la reivindicación 96, donde los residuos se seleccionan del grupo que consiste en: V14, F17, D19, Q22, M81 y I91.

10

103. El CKP de la reivindicación 96, donde los residuos se seleccionan del grupo que consiste en: Y25.

15

104. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-103 conjugado con un agente terapéutico.

105. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-103 conjugado con una etiqueta.

20

106. El CKP de la reivindicación 105, donde la etiqueta se selecciona del grupo que consiste en un radioisótopo, un tinte fluorescente y una enzima.

25

107. Un ácido nucleico aislado que codifica para el CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-103.

108. Un vector de expresión que codifica para la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 107.

30

109. Una célula que comprende el vector de expresión de la

reivindicación 108.

110. Un método para producir el CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-103, que comprende cultivar la célula de la
5 reivindicación 109 y recuperar el CKP del cultivo celular.

111. Un método para producir el CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-103, que comprende sintetizar el CKP químicamente.

10

112. Una composición el CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-104 y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 113. Un método para tratar una enfermedad ocular caracterizada por angiogénesis y/o permeabilidad o filtración vascular en un sujeto, que comprende administrar una cantidad eficaz del CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-104 o la composición de la reivindicación 112 al sujeto.

20

114. El método de la reivindicación 113, donde la enfermedad ocular es una enfermedad neovascular intraocular que se selecciona del grupo que consiste en retinopatías proliferativas, neovascularización coroidea (CNV, por sus
25 siglas en inglés), degeneración macular relacionada con la edad (AMD, por sus siglas en inglés), retinopatía diabética y otras relacionadas con isquemia, edema macular diabético, miopía patológica, enfermedad de von Hippel-Lindau, histoplasmosis ocular, oclusión de la vena de la retina (RVO, por sus siglas
30 en inglés), incluida oclusión de la vena central de la retina (CRVO, por sus siglas en inglés) y oclusión de rama venosa de la retina (BRVO, por sus siglas en inglés), neovascularización

corneana neovascularización retinal y retinopatía del prematuro (ROP, por sus siglas en inglés).

115. El método de cualquiera de las reivindicaciones 113 o 114,
5 donde el CKP o la composición se administra al sujeto a través de un dispositivo implantable.

116. El método de la reivindicación 115, donde el dispositivo implantable se selecciona del grupo que consiste en: un inserto
10 ocular, un depósito de liberación lenta, un parche/reservorio ocular, un implante ocular no biodegradable o un implante ocular biodegradable.

117. Una composición que comprende el CKP de cualquiera de las
15 reivindicaciones 1-104, para uso en el tratamiento de una enfermedad ocular caracterizada por angiogénesis y/o permeabilidad o filtración vascular en un sujeto.

118. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación
20 117, donde la enfermedad ocular es una enfermedad neovascular intraocular que se selecciona del grupo que consiste en retinopatías proliferativas, neovascularización coroidea (CNV, por sus siglas en inglés), degeneración macular relacionada con la edad (AMD, por sus siglas en inglés), retinopatía
25 diabética y otras relacionadas con isquemia, edema macular diabético, miopía patológica, enfermedad de von Hippel-Lindau, histoplasmosis ocular, oclusión de la vena de la retina (RVO, por sus siglas en inglés), incluida oclusión de la vena central de la retina (CRVO, por sus siglas en inglés) y oclusión de
30 rama venosa de la retina (BRVO, por sus siglas en inglés), neovascularización corneana, neovascularización retinal y retinopatía del prematuro (ROP, por sus siglas en inglés).

119. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 117 o 118, donde la composición se administra al sujeto a través de un dispositivo implantable.

5

120. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 119, donde el dispositivo implantable se selecciona del grupo que consiste en: un inserto ocular, un depósito de liberación lenta, un parche/reservorio ocular, un implante ocular no
10 biodegradable o un implante ocular biodegradable.

121. El uso de una composición que comprende el CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-104, para el tratamiento de una enfermedad ocular caracterizada por angiogénesis y/o
15 permeabilidad o filtración vascular en un sujeto.

122. El uso de acuerdo con la reivindicación 121, donde la enfermedad ocular es una enfermedad neovascular intraocular que se selecciona del grupo que consiste en retinopatías
20 proliferativas, neovascularización coroidea (CNV, por sus siglas en inglés), degeneración macular relacionada con la edad (AMD, por sus siglas en inglés), retinopatía diabética y otras relacionadas con isquemia, edema macular diabético, miopía patológica, enfermedad de von Hippel-Lindau, histoplasmosis
25 ocular, oclusión de la vena de la retina (RVO, por sus siglas en inglés), incluida oclusión de la vena central de la retina (CRVO, por sus siglas en inglés) y oclusión de rama venosa de la retina (BRVO, por sus siglas en inglés), neovascularización corneana, neovascularización retinal y retinopatía del
30 prematuro (ROP, por sus siglas en inglés).

123. El uso de acuerdo con la reivindicación 121 o 122, donde

el medicamento se administra al sujeto a través de un dispositivo implantable.

124. El uso de acuerdo con la reivindicación 123, donde el
5 dispositivo implantable se selecciona del grupo que consiste en: un inserto ocular, un depósito de liberación lenta, un parche/reservorio ocular, un implante ocular no biodegradable o un implante ocular biodegradable.

10 125. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-104, donde el CKP se formula para una administración de acción prolongada.

126. Una formulación que comprende el CKP de cualquiera de las
15 reivindicaciones 1-104 y PLGA.

127. La formulación de la reivindicación 126, donde el PLGA es una varilla de PLGA.

20 128. Un péptido de nudo de cistina (CKP) de origen no natural que se une a la proteína relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad 6 (LRP6) humana, donde el CKP comprende la estructura de armazón de cistina:
 $Z_1C_1L1C_2L2C_3L3C_4L4C_5L5C_6Z_2$;

25 donde:

Z_1 y Z_2 son cualquier aminoácido;

L1 es el Bucle 1 y tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en: $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$, $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$, $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$, $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$ y $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$, donde
30 cada uno de $X_1 - X_{10}$ es cualquier aminoácido;

L2 es el Bucle 2 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3X_4X_5$, donde cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido;

L3 es el Bucle 3 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3$ donde cada uno de $X_1 - X_3$ es cualquier aminoácido;

L4 es el Bucle 4 y tiene la estructura: X_1 , donde X_1 es cualquier aminoácido; y

5 L5 es el Bucle 5 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3X_4X_5$, donde cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido.

129. El CKP de la reivindicación 128, donde Z_1 y/o Z_2 es G.

10 130. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 128 o 129, donde en L1:

X_1 es un aminoácido seleccionado de R, V, M, A, G, N, S y E;

X_2 es un aminoácido seleccionado de T, N, S, G, R y A;

15 X_3 es un aminoácido seleccionado de N, R, H, V, K, S, G, I e Y;

X_4 es un aminoácido seleccionado de R, V, N, I, K, S y T;

X_5 es un aminoácido seleccionado de V, R, K, I, T, S, L y N; y

X_6 es un aminoácido seleccionado de K, G, A, I, R, N, S y V.

20

131. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 128-130, donde en L1:

X_7 es un aminoácido seleccionado de G, R, K, E, P y T.

25 132. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 128-131, donde en L1:

X_8 es un aminoácido seleccionado de G, R, K, Q, A y S.

133. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 128-132,
30 donde en L1:

X_9 es un aminoácido seleccionado de R o G.

134. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 128-133, donde en L1:

X_{10} es un aminoácido seleccionado de E, W y G.

5 135. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 128-134, donde en L5:

X_1 es un aminoácido seleccionado de G, S, N, Y, A y R;

X_2 es un aminoácido seleccionado de P, G, S, V, E, R, F y D;

X_3 es un aminoácido seleccionado de N, G, S, E, P, K, H y R;

10 X_4 es un aminoácido seleccionado de G, R, H, S, Q, V y D; y

X_5 es un aminoácido seleccionado de F, D, N, R, G, Y, S y T.

136. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 128-135,
15 donde en L2, X_1 es K, X_2 es Q, X_3 es D, X_4 es S y X_5 es D.

137. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 128-136, donde en L3, X_1 es L, X_2 es A y X_3 es G.

20 138. El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 128-137, donde en L4, X_1 es V.