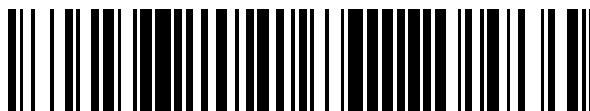


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 397**

51 Int. Cl.:

C12N 15/62 (2006.01)
C12N 15/70 (2006.01)
C12N 1/21 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C07K 14/515 (2006.01)
C07K 14/475 (2006.01)
C07K 14/52 (2006.01)
C07K 14/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2005** **PCT/US2005/034273**
87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2006** **WO06036834**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2005** **E 05814444 (5)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017** **EP 1797127**

54 Título: **Moléculas de Fc modificadas**

30 Prioridad:

24.09.2004 US 612680 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.08.2017

73 Titular/es:

AMGEN INC. (100.0%)
ONE AMGEN CENTER DRIVE M/S 28-2-C
THOUSAND OAKS, CA 91320-1799, US

72 Inventor/es:

GEGG, COLLIN;
XIONG, FEI y
SITNEY, KAREN, C

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 629 397 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

Moléculas de Fc modificadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 60/612.680, presentada el 24 de septiembre de 2004.

5 Antecedentes de la invención

El éxito del fármaco Enbrel® (etanercept) convirtió en realidad la promesa de agentes terapéuticos modificados con el dominio constante de un anticuerpo. Los anticuerpos comprenden dos partes funcionalmente independientes, un dominio variable conocido como "Fab", que se une al antígeno, y un dominio constante conocido como "Fc", que se liga a funciones efectoras tales como activación del complemento y ataque por células fagocíticas. Un Fc tiene una larga semivida en suero, mientras que un Fab es de vida corta. Capon *et al.* (1989), Nature 337: 525-31. Cuando se construye junto con una proteína terapéutica, un dominio Fc puede proporcionar una semivida más larga o incorporar funciones tales como unión al receptor, unión a proteína A, fijación del complemento y quizás incluso transferencia placentaria. Íd. La tabla 1 resume el uso de proteínas de fusión de Fc conocidas en la técnica.

Tabla 1- Fusión de Fc con proteínas terapéuticas

Forma de Fc	Pareja de fusión	Implicaciones terapéuticas	Bibliografía
IgG1	Extremo N-terminal de CD30-L	Enfermedad de Hodgkin; linfoma anaplásico; leucemia de células T	Patente estadounidense n.º 5.480.981
Fc γ 2a murino	IL-10	Antiinflamatorio, rechazo de trasplantes	Zheng <i>et al.</i> (1995), J. Immunol. 154: 5590-600
IgG1	receptor de TNF	choque septicémico	Fisher <i>et al.</i> (1996). N. Engl. J. Med. 334: 1697-1702; Van Zee, K. <i>et al.</i> (1996), J. Immunol. 156: 2221-30
IgG, IgA, IgM o IgE (excluyendo el primer dominio)	receptor de TNF	inflamación, trastornos autoinmunitarios	Patente estadounidense n.º 5.808.029, expedida el 15 de septiembre de 1998
IgG1	receptor de CD4	SIDA	Capon <i>et al.</i> (1989), Nature 337: 525-31
IgG1, IgG3	Extremo N-terminal de IL-2	anticancerígeno, antiviral	Harvill <i>et al.</i> (1995), Immunotech. 1: 95-105
IgG1	Extremo C-terminal de OPG	Osteoartritis; densidad ósea	Documento WO 97/23614, publicado el 3 de julio de 1997
IgG1	Extremo N-terminal de leptina	antiobesidad	Documento WO 98/28427, presentado el 11 de diciembre de 1997
Ig C γ 1 humana	CTLA-4	trastornos autoinmunitarios	Linsley (1991V J. Exp. Med.174:561-9

Un enfoque muy diferente para el desarrollo de agentes terapéuticos es el examen de bibliotecas de péptidos. La interacción de un ligando proteico con su receptor tiene lugar a menudo en una superficie de contacto relativamente grande. Sin embargo, tal como se demostró para la hormona del crecimiento humana y su receptor, solo unos pocos residuos clave en la superficie de contacto contribuyen a la mayor parte de la energía de unión. Clackson *et al.* (1995), Science 267: 383-6. El volumen del ligando proteico simplemente presenta los epítomos de unión en la topología correcta o sirve para funciones no relacionadas con la unión. Por tanto, las moléculas de longitud sólo del "péptido" (de 2 a 40 aminoácidos) pueden unirse a la proteína receptora de un ligando proteico grande dado. Tales péptidos pueden imitar la bioactividad del ligando proteico grande ("agonistas peptídicos") o, a través de unión competitiva, inhibir la bioactividad del ligando proteico grande ("antagonistas peptídicos").

Las bibliotecas de péptidos de presentación en fago han surgido como potente método de identificación de tales agonistas y antagonistas peptídicos. Véanse, por ejemplo, Scott *et al.* (1990), Science 249: 386; Devlin *et al.* (1990), Science 249: 404; la patente estadounidense n.º 5.223.409, expedida el 29 de junio de 1993; la patente estadounidense n.º 5.733.731, expedida el 31 de marzo de 1998; la patente estadounidense n.º 5.498.530, expedida el 12 de marzo de 1996; la patente estadounidense n.º 5.432.018, expedida el 11 de julio de 1995; la patente estadounidense n.º 5.338.665, expedida el 16 de agosto de 1994; la patente estadounidense n.º 5.922.545, expedida el 13 de julio de 1999; el documento WO 96/40987, publicado el 19 de diciembre de 1996; y el documento WO 98/15833, publicado el 16 de abril de 1998. En tales bibliotecas, se presentan secuencias peptídicas aleatorias mediante fusión con proteínas de la cubierta de fago filamentoso. Normalmente, los péptidos presentados se eluyen por afinidad frente a un dominio extracelular inmovilizado por anticuerpo de un receptor. Los fagos retenidos pueden enriquecerse mediante rondas sucesivas de purificación por afinidad y nueva propagación. Los mejores péptidos de unión pueden secuenciarse para identificar residuos clave dentro de una o más familias de péptidos relacionadas estructuralmente. Véase, por ejemplo, Cwirla *et al.* (1997), Science 276: 1696-9, en el que se

identificaron dos familias distintas. Las secuencias peptídicas también pueden indicar qué residuos pueden reemplazarse de forma segura mediante barrido con alanina o mediante mutagénesis a nivel del ADN. Pueden crearse bibliotecas de mutagénesis y examinarse para optimizar adicionalmente la secuencia de los mejores agentes de unión. Lowman (1997), Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 26: 401-24.

5 Otros métodos compiten con la presentación en fago en la investigación de péptidos. Una biblioteca de péptidos puede fusionarse al extremo carboxilo del represor lac y expresarse en *E. coli*. Otro método basado en *E. coli* permite la presentación en la membrana exterior de la célula mediante fusión con una lipoproteína asociada a peptidoglicano (PAL). A continuación en el presente documento, estos y métodos relacionados se denominan colectivamente "presentación en *E. coli*". Otro enfoque biológico para el examen de mezclas de péptidos solubles
10 usa levadura para la expresión y secreción. Véase Smith *et al.* (1993), Mol. Pharmacol. 43: 741-8. A continuación en el presente documento, el método de Smith *et al.* y métodos relacionados se denominan "examen basado en levaduras". En otro método, la traducción de ARN aleatorio se detiene antes de la liberación al ribosoma, dando como resultado una biblioteca de polipéptidos con su ARN asociado todavía unido. A continuación en el presente documento, este y métodos relacionados se denominan colectivamente "presentación en ribosoma". Otros métodos
15 emplean ligamiento químico de péptidos a ARN; véase, por ejemplo, Roberts & Szostak (1997), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 12297-303. A continuación en el presente documento, este y métodos relacionados se denominan colectivamente "examen de péptidos de ARN". Se han desarrollado bibliotecas de péptidos derivadas químicamente en las que se inmovilizan péptidos sobre materiales estables, no biológicos, tales como barras de polietileno o resinas permeables a disolventes. Otra biblioteca de péptidos derivada químicamente usa fotolitografía para barrer
20 péptidos inmovilizados sobre portaobjetos de vidrio. A continuación en el presente documento, estos y métodos relacionados se denominan colectivamente "examen de péptidos químicos". El examen de péptidos químicos puede ser ventajoso porque permite el uso de D-aminoácidos y otros análogos no naturales, así como elementos no peptídicos. Tanto los métodos biológicos como los químicos se revisan en Wells & Lowman (1992), Curr. Opin. Biotechnol. 3: 355-62.

25 En el caso de péptidos bioactivos conocidos, puede completarse el diseño racional de ligandos peptídicos con propiedades terapéuticas favorables. Con un enfoque de este tipo, se hacen cambios graduales a una secuencia de péptido y se determina el efecto de la sustitución sobre la bioactividad o una propiedad biofísica predictiva del péptido (por ejemplo, estructura de la disolución). A continuación en el presente documento, estas técnicas se denominan colectivamente "diseño racional". En una de tales técnicas, se produce una serie de péptidos en los que
30 se sustituye un solo residuo a la vez por alanina. Comúnmente se hace referencia a esta técnica como "paseo de alanina" o "barrido de alanina". Cuando se reemplazan dos residuos (contiguos o separados), se denomina "doble paseo de alanina". Las sustituciones de aminoácidos resultantes pueden usarse solas o en combinación para dar como resultado una nueva entidad peptídica con propiedades terapéuticas favorables.

El análisis estructural de la interacción proteína-proteína también puede usarse para indicar péptidos que imitan la actividad de unión de ligandos proteicos grandes. En tal análisis, la estructura cristalina puede indicar la identidad y la orientación relativa de residuos críticos del ligando proteico grande, a partir de lo cual puede diseñarse un péptido. Véase, por ejemplo, Takasaki *et al.* (1997), Nature Biotech. 15: 1266-70. A continuación en el presente documento, estos y métodos relacionados se denominan "análisis estructural de proteínas". Estos métodos analíticos también
40 pueden usarse para investigar la interacción entre una proteína receptora y péptidos seleccionados mediante presentación en fago, lo que puede indicar una modificación adicional de los péptidos para aumentar la afinidad de unión.

Conceptualmente, pueden descubrirse miméticos peptídicos de cualquier proteína usando presentación en fago y los demás métodos mencionados anteriormente. Estos métodos se han usado para el mapeo de epítomos, para la identificación de aminoácidos críticos en interacciones proteína-proteína, y como compuestos líder para el descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos. Por ejemplo, Cortese *et al.* (1996), Curr. Opin. Biotech. 7: 616-21. Las bibliotecas de péptidos se usan ahora con la mayor frecuencia en estudios inmunológicos, tales como mapeo de epítomos. Kreeger (1996), The Scientist 10(13): 19-20.

En este caso, es de particular interés el uso de las bibliotecas de péptidos y otras técnicas en el descubrimiento de péptidos farmacológicamente activos. Varios de tales péptidos identificados en la técnica se resumen en la tabla 2.

50 Los péptidos se describen en las publicaciones enumeradas. Se describe la actividad farmacológica de los péptidos, y en muchos casos está seguido por un término abreviado para los mismos entre paréntesis. Algunos de estos péptidos se han modificado (por ejemplo, para formar dímeros reticulados en el extremo C-terminal). Normalmente, se examinaron bibliotecas de péptidos para determinar la unión a un receptor para una proteína farmacológicamente activa (por ejemplo, receptor de EPO). En al menos un caso (CTLA4), se cribó la biblioteca de péptidos para la unión
55 a un anticuerpo monoclonal.

Tabla 2 -Péptidos farmacológicamente activos

Forma del péptido	Pareja de unión/ proteína de interés ^a	Actividad farmacológica	Bibliografía
intrapéptido con enlaces disulfuro	receptor de EPO	mimético de EPO	Wrighton <i>et al.</i> (1996), Science 273: 458-63; patente estadounidense n.º 5.773.569, expedida el 30 de junio de 1998 a Wrighton <i>et al.</i>
dímero reticulado de manera C-terminal	receptor de EPO	mimético de EPO	Livnah <i>et al.</i> (1996), Science 273: 464-71; Wrighton <i>et al.</i> (1997), Nature Biotechnology 15:1261-5; solicitud de patente internacional WO 96/40772, publicado el 19 de diciembre de 1996
lineal	receptor de EPO	mimético de EPO	Naranda <i>et al.</i> (1999), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96: 7569-74; documento WO 99/47151, publicado el 23 de septiembre de 1999
lineal; dímero reticulado de manera C-terminal	c-Mpl	mimético de TPO	Cwirla <i>et al.</i> (1997) Science 276: 1696-9; patente estadounidense n.º 5.869.451, expedida el 9 de febrero de 1999; documento WO 00/24770, publicado el 4 de mayo de 2000; solicitud de patente estadounidense n.º 2003/0176352, publicado el 18 de septiembre de 2003; documento WO 03/031589, publicado el 17 de abril de 2003
dímero unido con enlaces disulfuro		estimulación de la hematopoyesis ("miméticos de G-CSF")	Paukovits <i>et al.</i> (1984), Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 365: 303-11; Laerum <i>et al.</i> (1988), Exp. Hemat. 16: 274-80
dímero unido con alquileño		Miméticos de G-CSF	Bhatnagar <i>et al.</i> (1996), J. Med. Chem. 39: 3814-9; Cuthbertson <i>et al.</i> (1997), J. Med. Chem. 40: 2876-82; King <i>et al.</i> (1991), Exp. Hematol. 19:481; King <i>et al.</i> (1995), Blood 86 (Supl. 1): 309a
lineal	Receptor de IL-1	enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias ("antagonista de IL-1" o "miméticos de IL-1ra")	Patente estadounidense n.º 5.608.035; Patente estadounidense n.º 5.786.331; Patente estadounidense n.º 5.880.096; Yanofsky <i>et al.</i> (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 7381-6; Akeson <i>et al.</i> (1996), J. Biol. Chem. 271: 30517-23; Wiekzorek <i>et al.</i> (1997), Pol. J. Pharmacol. 49: 107-17; Yanofsky (1996), PNAs, 93:7381-7386.

^a La proteína enumerada en esta columna puede unirse por el péptido asociado (por ejemplo, receptor de EPO, receptor de IL-1) o imitarse por el péptido asociado. La bibliografía enumerada para cada uno aclaran si la molécula se une por o se imita por los péptidos

lineal	Factor tímico sérico (FTS)	estimulación de linfocitos ("miméticos de FTS")	Inagaki-Ohara <i>et al.</i> (1996), Cellular Immunol. 171: 30-40; Yoshida (1984), Int. J. Immunopharmacol. 6:141-6.
intrapéptido con enlaces disulfuro	AcM CTLA4	Miméticos de CTLA4	Fukumoto <i>et al.</i> (1998), Nature Biotech. 16: 267-70
exocíclico	Receptor de TNF- α	Antagonista de TNF- α	Takasaki <i>et al.</i> (1997), Nature Biotech. 15:1266-70; documento WO 98/53842, publicado el 3 de diciembre de 1998
lineal	Receptor de TNF- α	Antagonista de TNF- α	Chirinos-Rojas (), L Imm., 5621-5626.
intrapéptido con enlaces disulfuro	C3b	inhibición de la activación del complemento; enfermedades autoinmunitarias ("antagonista de C3b")	Sahu <i>et al.</i> (1996), J. Immunol. 157: 884-91; Morikis <i>et al.</i> (1998), Protein Sci. 7: 619-27
lineal	vinculina	procedimientos de adhesión celular: crecimiento celular, diferenciación, cicatrización de heridas, metástasis tumoral ("unión a vinculina")	Adey <i>et al.</i> (1997), Biochem. J. 324: 523-8
lineal	Proteína de unión a C4 (C4BP)	anti-trombótica	Linse <i>et al.</i> (1997), J. Biol. Chem. 272: 14658-65
lineal	receptor de urocinasa	procedimientos asociados con interacción de urocinasa con su receptor (por ejemplo, angiogénesis, invasión de células tumorales y metástasis); ("antagonista de UKR")	Goodson <i>et al.</i> (1994), Proc. Natl. Acad. Sci. 91: 7129-33; solicitud internacional WO 97/35969, publicada el 2 de octubre de 1997
lineal	Mdm2, Hdm2	Inhibición de la inactivación de p53 mediada por Mdm2 o hdm2; antitumoral ("antagonista d Mdm/hdm")	Picksley <i>et al.</i> (1994), Oncogene 9: 2523-9; Bottger <i>et al.</i> (1997) J. Mol. Biol. 269: 744-56; Bottger <i>et al.</i> (1996), Oncogene 13: 2141-7
lineal	p21 ^{WAF1}	antitumoral mediante imitación de la actividad de p21 ^{WAF1}	Ball <i>et al.</i> (1997), Curr. Biol. 7: 71-80
lineal	farnesil transferasa	anticancerígena impidiendo la activación del oncogén ras	Gibbs <i>et al.</i> (1994), Cell 77:175-178
lineal	Dominio efector de Ras	anticancerígena mediante la inhibición de la función biológica del oncogén ras	Moodie <i>et al.</i> (1994), Trends Genet 10: 44-48 Rodríguez <i>et al.</i> (1994), Nature 370:527-532
lineal	Dominios SH2/SH3	anticancerígena mediante la inhibición del crecimiento tumoral con tirosina cinasas activadas; tratamiento de estados patológicos mediados por SH3 ("antagonista de SH3")	Pawson <i>et al.</i> (1993), Curr. Biol. 3:434-432 Yu <i>et al.</i> (1994), Cell 76:933-945; Rickles <i>et al.</i> (1994), EMBO J. 13: 5598-5604; Sparks <i>et al.</i> (1994), J. Biol. Chem. 269: 23853-6; Sparks <i>et al.</i> (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 1540-4; patente estadounidense . n.º 5.886.150,

			expedida el 23 de 3 marzo de 1999; patente estadounidense. n.º 5,888,763, expedida el 30 de marzo de 1999
lineal	p16 ^{INK4}	anticancerígena mediante la imitación de la actividad de p16; por ejemplo, inhibiendo el complejo ciclina D-Cdk ("miméticos de p16-")	Fahraeus <i>et al.</i> (1996), Curr. Biol. 6:84-91
lineal	Src, Lyn	inhibición de la activación de mastocitos, estados relacionados con IgE, hipersensibilidad de tipo I ("antagonista de mastocitos")	Stauffer <i>et al.</i> (1997), Biochem. 36: 9388-94
lineal	Proteasa de mastocitos	tratamiento de trastornos inflamatorios mediados por la liberación de triptasa-6 ("inhibidores de proteasa de mastocitos")	Solicitud internacional WO 98/33812, publicada el 6 de agosto de 1998
lineal	Antígeno de núcleo de VHB (HBcAg)	tratamiento de infecciones por virus VHB ("anti-VHB")	Dyson & Muray (1995), Proc. Natl. Acad. Sci. 92: 2194-8
lineal	Selectinas	adhesión de neutrófilos; enfermedades inflamatorias ("antagonista de selectina")	Martens <i>et al.</i> (1995), J. Biol. Chem. 270: 21129-36; Solicitud de patente europea EP 0 714912, publicada el 5 de junio de 1996
lineal, ciclado	Calmodulina	antagonista de calmodulina	Pierce <i>et al.</i> (1995), Molec. Diversity 1: 259-65; Dedman <i>et al.</i> (1993), J. Biol. Chem. 268: 23025-30; Adey & Kay (1996), Gene 169: 133-4
lineal, ciclado	Integrinas	migración a tumor; tratamiento para estados relacionados con eventos celulares mediados por integrina, incluyendo agregación plaquetaria, trombosis, cicatrización de heridas, osteoporosis, reparación de tejido, angiogénesis (por ejemplo, para el tratamiento de cáncer), e invasión tumor ("unión a integrina")	Solicitudes internacionales WO 95/14714, publicada el 1 de junio de 1995; WO 97/08203, publicada el 6 de marzo de 1997; WO 98/10795, publicada el 19 de marzo de 1998; WO 99/24462, publicada el 20 de mayo de 1999; Kraft <i>et al.</i> (1999), J. Biol. Chem. 274: 1979-1985
cíclico, lineal	fibronectina y componentes de la matriz extracelular de células T y macrófagos	tratamiento de estados inflamatorios y autoinmunitarios	Documento WO 98/09985, publicado el 12 de marzo de 1998
lineal	somatostatina y cortistatina	tratamiento o prevención de tumores productores de hormonas, acromegalia, gigantismo, demencia, úlcera gástrica, crecimiento de tumor, inhibición de la	Solicitud de patente europea 0 911 393, publicada el 28 de abril de 1999

		secreción hormonal, modulación del sueño o actividad neural	
lineal	lipopolisacárido bacteriano	antibiótica; choque septicémico; trastornos modulables mediante CAP37	Patente estadounidense n.º 5.877.151, expedida el 2 de marzo de 1999
lineal o cíclico, incluyendo D-aminoácidos	pardaxina, melitina	antipatógena	Documento WO 97/310:19, publicado el 28 de agosto de 1997
lineal, cíclico	VIP	impotencia, trastornos neurodegenerativos	Documento WO 97/40070, publicado el 30 de octubre de 1997
lineal	CTL	cáncer	Documento EP 0770 624, publicado el 2 de mayo de 1997
lineal	THF-gamma2		Burnstein (1988), Biochem., 27:4066-71.
lineal	Amilina		Cooper (1987), Proc. Natl. Acad. Sci. 84:8628-32.
lineal	Adrenomedulina		Kitamura (1993), BBRC, 192:553-60.
cíclico, lineal	VEGF	antiangiogénica; cáncer, artritis reumatoide, retinopatía diabética, psoriasis ("antagonista de VEGF")	Fairbrother (1998), Biochem., 37:17754-17764.
cíclico	MMP	inflamación y trastornos autoinmunitarios; crecimiento de tumor ("inhibidor de MMP")	Koivunen (1999), Nature Biotech., 17:768-774.
	fragmento de HGH	tratamiento de obesidad	Patente estadounidense n.º 5.869.452
	Equistatina	inhibición de agregación plaquetaria	Gan (1988), J. Biol. Chem., 263:19827-32.
lineal	autoanticuerpo SLE	SLE	Documento WO 96/30057, publicado el 3 de octubre de 1996
	GD1alfa	supresión de metástasis tumoral	Ishikawa <i>et al.</i> (1998), FEBS Lett. 441 (1): 20-4
	anticuerpos antifosfolípidos beta-2-glicoproteína-I (D2GPI)	activación de células endoteliales, síndrome antifosfolípidos (APS), fenómenos tromboembólicos, trombocitopenia y pérdida fetal recurrente	Blank <i>et al.</i> (1999), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 5164-8
lineal	Cadena beta de receptor de células T	diabetes	Documento WO 96/11214, publicado el 18 de abril de 1996.
		Antiproliferativa, antiviral	Documento WO 00/01402, publicado el 13 de enero de 2000.
		antiisquémica, de liberación de hormona de crecimiento	Documento WO 99/62539, publicado el 9 de diciembre de 1999.
		antiangiogénica	Documento WO 99/61476, publicado el 2 de diciembre de 1999.
lineal		Agonista de la apoptosis; tratamiento de trastornos	Documento WO 99/38526, publicado el 15 de agosto de

		asociados con células T (por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias, infección viral, leucemia de células T, linfoma de células T)	1999.
lineal	CMH clase II	tratamiento de enfermedades autoinmunitarias	Patente estadounidense n.º 5.880.103, expedida el 9 de marzo de 1999.
lineal	andrógeno R, p75, MJD, DCC, huntingtina	proapoptótica, útil en el tratamiento de cáncer	Documento WO 99/45944, publicado el 16 de septiembre de 1999.
lineal	Factor de von Willebrand; factor VIII	interacción de inhibición del factor VIII; anticoagulantes	Documento WO 97/41220, publicado el 29 de abril de 1997.
lineal	LLP1 de lentivirus	antimicrobiana	Patente estadounidense n.º 5.945.507, expedida el 31 de agosto de 1999.
lineal	Péptido inductor de sueño delta	trastornos del sueño	Graf (1986), Peptides 7:1165.
lineal	Proteína C reactiva (CRP)	inflamación y cáncer	Barna (1994), Cancer Immunol. Immunother. 38:38 (1994).
lineal	Péptidos activadores del esperma	esterilidad	Suzuki (1992), Comp. Biochem. Physiol. 102B:679.
lineal	Angiotensinas	factores hematopoyéticos para estados hemotocitopénicos debidos a cáncer, SIDA, etc.	Lundergan (1999), J. Periodontal Res. 34(4):223-228.
lineal	gp41 de VIH-1	anti-SIDA	Chan (1998), Cell 93:681-684.
lineal	PKC	inhibición de la resorción ósea	Moonga (1998), Exp. Physiol. 83:717-725.
lineal	defensinas (HNP-1, -2, -3, -4)	antimicrobiana	Harvig (1994), Methods Enz. 236:160-172.
lineal	p185 ^{HER2/neu} /C-erbB-2	miméticos de AHNP: antitumoral	Park (2000), Nat. Biotechnol. 18:194-198.
lineal	gp130	antagonista de IL-6	Documento WO 99/60013, publicado el 25 de noviembre de 1999.
lineal	colágeno, otras proteínas relacionadas con cartílagos, articulaciones, artritis	enfermedades autoinmunitarias	Documento WO 99/50282, publicado el 7 de octubre de 1999.
lineal	proteína de la envuelta de VIH-1	tratamiento de enfermedades degenerativas neurológicas	Documento WO 99/51254, publicado el 14 de octubre de 1999.
lineal.	IL-2	trastornos autoinmunitarios (por ejemplo, rechazo de injerto, artritis reumatoide)	Documento WO 00/04048, publicado el 27 de enero de 2000; documento WO 00/11028, publicado el 2 de marzo de 2000.
lineal, cíclico	Diversos	estados inflamatorios, enfermedad autoinmunitaria, otros	Patente estadounidense n.º 6.660.843
lineal, cíclico	Ang-2	inhibición de la angiogénesis (por ejemplo, para tratamiento de tumor)	Solicitud de patente estadounidense n.º 2003/0229023, publicada el 11 de diciembre de 2003; documento WO 03/057134,

			publicado el 17/7/03; documento U.S. 2003/0236193, publicado el 25 de diciembre de 2003
	NGF	dolor crónico, migraña, asma, vejiga hiperactiva, psoriasis, cáncer, otros estados vinculados a NGF	Documento WO 04/026329, publicado el 1 de abril de 2004
	Miostatina		Documento U.S. con n.º de serie 10/742.379, presentado el 19 de diciembre de 2003; documento PCT/US03/40781, presentado el 19 de diciembre de 2003
	BAFF/TALL-1	enfermedades autoinmunitarias mediadas por células B y cánceres (por ejemplo, lupus, linfoma de células B)	Documento U.S. 2003/0195156, publicado el 16 de octubre de 2003; documento WO 02/092620, publicado el 21 de noviembre de 2002
lineal	GLP-1	Diabetes, síndrome metabólico	

Los péptidos identificados mediante el examen de bibliotecas de péptidos se consideraron durante un largo tiempo simplemente como "compuestos líder" en el desarrollo de agentes terapéuticos más que como agentes terapéuticos en sí mismos. Al igual que otras proteínas y péptidos, se eliminarían rápidamente *in vivo* o bien mediante filtración renal, o bien mediante mecanismos de aclaramiento celular en el sistema reticuloendotelial, o bien degradación proteolítica. Francis (1992), Focus on Growth Factors 3: 4-11. Como resultado, la técnica usó los péptidos identificados para validar dianas de fármaco o como armazones para el diseño de compuestos orgánicos que podrían no haberse identificado tan fácilmente o tan rápidamente a través del examen de bibliotecas químicas. Lowman (1997), Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 26: 401-24; Kay *et al.* (1998), Drug Disc. Today 3: 370-8.

Un desarrollo más reciente es la fusión de péptidos generados aleatoriamente con el dominio Fc. Véase la patente estadounidense n.º 6.660.843, expedida el 9 de diciembre de 2003 a Feige *et al.*. Tales moléculas han llegado a conocerse como "pepticueros". Incluyen uno o más péptidos ligados al extremo N-terminal, extremo C-terminal, cadenas laterales de aminoácidos, o a más de uno de estos sitios. La tecnología de pepticueros permite el diseño de agentes terapéuticos que incorporan péptidos que se seleccionan como diana uno o más ligandos o receptores, péptidos de migración a tumores, péptidos de transporte de membrana, y similares. La tecnología de pepticueros ha demostrado ser útil en el diseño de varias de tales moléculas, incluyendo péptidos lineales y constreñidos por puentes disulfuro, "multímeros peptídicos en tándem" (es decir, más de un péptido en una única cadena de un dominio Fc). Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.660.843; la solicitud de patente estadounidense n.º 2003/0195156, publicada el 16 de octubre de 2003 (correspondiente al documento WO 02/092620, publicado el 21 de noviembre de 2002); la solicitud de patente estadounidense n.º 2003/0176352, publicada el 18 de septiembre de 2003 (correspondiente al documento WO 03/031589, publicado el 17 de abril de 2003); documento U.S. con n.º de serie 09/422.838, presentada el 22 de octubre de 1999 (correspondiente al documento WO 00/24770, publicado el 4 de mayo de 2000); la solicitud de patente estadounidense n.º 2003/0229023, publicada el 11 de diciembre de 2003; el documento WO 03/057134, publicado el 17 de julio de 2003; la solicitud de patente estadounidense n.º 2003/0236193, publicada el 25 de diciembre de 2003 (correspondiente al documento PCT/US04/010989, presentado el 8 de abril de 2004); documento U.S. con n.º de serie 10/666.480, presentada el 18 de septiembre de 2003 (correspondiente al documento WO 04/026329, publicado el 1 de abril de 2004). La técnica se beneficiará de una tecnología adicional que permita tal diseño racional de agentes terapéuticos polipeptídicos.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a lo siguiente:

- Una molécula que comprende un dominio Fc de IgG humana modificada de manera que comprende un péptido farmacológicamente activo en una región de bucle, estando dicha región de bucle en un dominio no terminal del dominio Fc de IgG, en la que

el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende SEQ ID NO: 599 y el péptido farmacológicamente activo se inserta en H₄₉/E₅₀, Y₇₇/N₇₈, K₁₀₇/A₁₀₈ o L₁₃₉/T₁₄₀ de SEQ ID NO: 599; o

el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende SEQ ID NO: 603 y el péptido farmacológicamente activo se inserta en H₅₃/E₅₄, Y₈₁/N₈₂, K₁₁₁/A₁₁₂ o L₁₄₃/T₁₄₄ de SEQ ID NO: 603; o

el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende SEQ ID NO: 604 y el péptido farmacológicamente activo se inserta en H₅₃/E₅₄, Y₈₁/N₈₂, K₁₁₁/A₁₁₂ o M₁₄₃/T₁₄₄ de SEQ ID NO: 604; o

el dominio Fc es un dominio Fc de IgG3 que comprende SEQ ID NO: 605 y el péptido farmacológicamente activo se inserta en H₁₀₀/E₁₀₁, F₁₂₈/N₁₂₉, K₁₅₈/A₁₅₉ o M₁₉₀/T₁₉₁ de SEQ ID NO: 605; o

5 el dominio Fc es un dominio Fc de IgG2 que comprende SEQ ID NO: 606 y el péptido farmacológicamente activo se inserta en H₄₉/E₅₀, F₇₇/N₇₈, K₁₀₇/G₁₀₈ o M₁₃₉/T₁₄₀ de SEQ ID NO: 606; o

el dominio Fc es un dominio Fc de IgG4 que comprende SEQ ID NO: 607 y el péptido farmacológicamente activo se inserta en Q₅₀/E₅₁, F₇₈/N₇₉, K₁₀₈/G₁₀₉ o M₁₄₀/T₁₄₁ de SEQ ID NO: 607; o

10 el dominio Fc es un dominio Fc de IgG que comprende SEQ ID NO: 608 y el péptido farmacológicamente activo se inserta en H₆₅/E₆₆, F₉₃/N₉₄, K₁₂₃/A₁₂₄ o M₁₅₇/T₁₅₈ de SEQ ID NO: 608.

2. La molécula del punto 1, en la que el péptido farmacológicamente activo comprende una secuencia de péptido de unión a angiotensina-2 (ang-2).

3. La molécula del punto 2, en la que la secuencia de péptido de unión a ang-2 se selecciona de las SEQ ID NO: 100 a 189.

15 4. La molécula del punto 3, en la que la secuencia de péptido de unión a ang-2 es SEQ ID NO: 147.

5. La molécula del punto 1, en la que el péptido farmacológicamente activo comprende una secuencia de péptido de unión a miostatina.

6. La molécula del punto 5, en la que la secuencia de péptido de unión a miostatina se selecciona de las SEQ ID NO: 218 a 509.

20 7. La molécula del punto 6, en la que la secuencia de péptido de unión a miostatina es SEQ ID NO: 365.

8. La molécula del punto 1, en la que el péptido farmacológicamente activo comprende una secuencia de péptido mimético de eritropoyetina (mimético de EPO).

9. La molécula del punto 8, en la que la secuencia de péptido mimético de EPO se selecciona de las SEQ ID NO: 1 a 27.

25 10. La molécula del punto 9, en la que la secuencia de péptido mimético de EPO es SEQ ID NO: 2.

11. La molécula del punto 1, en la que el péptido farmacológicamente activo comprende una secuencia de péptido mimético de trombopoyetina (mimético de TPO).

12. La molécula del punto 11, en la que la secuencia de péptido mimético de TPO se selecciona de las SEQ ID NO: 28 a 99.

30 13. La molécula del punto 12, en la que la secuencia de péptido mimético de TPO es SEQ ID NO: 28.

14. La molécula del punto 1, en la que el péptido farmacológicamente activo comprende una secuencia de péptido de unión a factor de crecimiento nervioso (NGF).

15. La molécula del punto 14, en la que la secuencia de péptido de unión a NGF se selecciona de las SEQ ID NO: 190 a 218.

35 16. La molécula del punto 1, en la que el péptido farmacológicamente activo comprende una secuencia de péptido de unión a factor de activación de células B (BAFF).

17. La molécula del punto 16, en la que la secuencia de péptido de unión a BAFF se selecciona de las SEQ ID NO: 510 a 594.

18. La molécula del punto 1, en la que la molécula es un anticuerpo modificado.

40 19. Un ADN que codifica para una molécula del punto 1.

20. Un vector de expresión que comprende el ADN del punto 19.

21. Una célula huésped que comprende el vector de expresión del punto 20.

22. Una célula del punto 21, en la que la célula es una célula de *E. coli*.

23. Un procedimiento para preparar un compuesto farmacológicamente activo, que comprende:

- a. seleccionar al menos un péptido aleatorizado que modula la actividad de una proteína de interés; y
 - b. preparar un agente farmacológico que comprende una secuencia de aminoácidos del péptido seleccionado en una región de bucle de un dominio Fc de IgG humana del anticuerpo, siendo dicha región de bucle un dominio no terminal del dominio Fc, en el que
- 5 el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende SEQ ID NO: 599 y el péptido seleccionado se inserta en H₄₉/E₅₀, Y₇₇/N₇₈, K₁₀₇/A₁₀₈ o L₁₃₉/T₁₄₀ de SEQ ID NO: 599; o
- el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende SEQ ID NO: 603 y el péptido seleccionado se inserta en H₅₃/E₅₄, Y₈₁/N₈₂, K₁₁₁/A₁₁₂ o L₁₄₃/T₁₄₄ de SEQ ID NO: 603; o
- 10 el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende SEQ ID NO: 604 y el péptido seleccionado se inserta en H₅₃/E₅₄, Y₈₁/N₈₂, K₁₁₁/A₁₁₂ o M₁₄₃/T₁₄₄ de SEQ ID NO: 604; o
- el dominio Fc es un dominio Fc de IgG3 que comprende SEQ ID NO: 605 y el péptido seleccionado se inserta en H₁₀₀/E₁₀₁, F₁₂₈/N₁₂₉, K₁₅₈/A₁₅₉ o M₁₉₀/T₁₉₁ de SEQ ID NO: 605; o
- el dominio Fc es un dominio Fc de IgG2 que comprende SEQ ID NO: 606 y el péptido seleccionado se inserta en H₄₉/E₅₀, F₇₇/N₇₈, K₁₀₇/G₁₀₈ o M₁₃₉/T₁₄₀ de SEQ ID NO: 606; o
- 15 el dominio Fc es un dominio Fc de IgG4 que comprende SEQ ID NO: 607 y el péptido seleccionado se inserta en Q₅₀/E₅₁, F₇₈/N₇₉, K₁₀₈/G₁₀₉ o M₁₄₀/T₁₄₁ de SEQ ID NO: 607; o
- el dominio Fc es un dominio Fc de IgG que comprende SEQ ID NO: 608 y el péptido seleccionado se inserta en H₆₅/E₆₆, F₉₃/N₉₄, K₁₂₃/A₁₂₄ o M₁₅₇/T₁₅₈ de SEQ ID NO: 608.
- 20 24. Procedimiento del punto 23, en la que el péptido se selecciona en un procedimiento que comprende una o más técnicas seleccionadas de examen basado en levaduras, diseño racional, análisis estructural de proteínas o examen de una biblioteca de presentación en fago, una biblioteca de presentación en *E. coli*, una biblioteca de ribosomas o una biblioteca de péptidos químicos.
25. El procedimiento del punto 23, en la que la preparación del agente farmacológico se lleva a cabo mediante:
- 25 a. preparar un constructo génico que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica para un dominio Fc en el que la secuencia de aminoácidos del péptido seleccionado se inserta en o reemplaza uno o más aminoácidos dentro del dominio Fc; y
- b. expresar el constructo génico.
26. El procedimiento del punto 25, en el que el constructo génico se expresa en una célula de *E. coli*.
27. El procedimiento del punto 23, en el que la proteína de interés es un receptor de superficie celular.
- 30 28. El procedimiento del punto 23, en el que la proteína de interés tiene un epítipo lineal.
29. El procedimiento del punto 23, en el que la proteína de interés es un receptor de citocina.
30. Un procedimiento para preparar un anticuerpo modificado, que comprende:
- a) seleccionar al menos un péptido que modula la actividad de una proteína de interés; y
- 35 b) preparar un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos del péptido seleccionado en una región de bucle de un dominio Fc de IgG humana del anticuerpo, estando dicha región de bucle en un dominio no terminal del dominio Fc, en el que
- el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende SEQ ID NO: 599 y el péptido seleccionado se inserta en H₄₉/E₅₀, Y₇₇/N₇₈, K₁₀₇/A₁₀₈ o L₁₃₉/T₁₄₀ de SEQ ID NO: 599; o
- 40 el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende SEQ ID NO: 603 y el péptido seleccionado se inserta en H₅₃/E₅₄, Y₈₁/N₈₂, K₁₁₁/A₁₁₂ o L₁₄₃/T₁₄₄ de SEQ ID NO: 603; o
- el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende SEQ ID NO: 604 y el péptido seleccionado se inserta en H₅₃/E₅₄, Y₈₁/N₈₂, K₁₁₁/A₁₁₂ o M₁₄₃/T₁₄₄ de SEQ ID NO: 604; o
- el dominio Fc es un dominio Fc de IgG3 que comprende SEQ ID NO: 605 y el péptido seleccionado se inserta en H₁₀₀/E₁₀₁, F₁₂₈/N₁₂₉, K₁₅₈/A₁₅₉ o M₁₉₀/T₁₉₁ de SEQ ID NO: 605; o
- 45 el dominio Fc es un dominio Fc de IgG2 que comprende SEQ ID NO: 606 y el péptido seleccionado se inserta en H₄₉/E₅₀, F₇₇/N₇₈, K₁₀₇/G₁₀₈ o M₁₃₉/T₁₄₀ de SEQ ID NO: 606; o

el dominio Fc es un dominio Fc de IgG4 que comprende SEQ ID NO: 607 y el péptido seleccionado se inserta en Q₅₀/E₅₁, F₇₈/N₇₉, K₁₀₈/G₁₀₉ o M₁₄₀/T₁₄₁ de SEQ ID NO: 607; o

el dominio Fc es un dominio Fc de IgG que comprende SEQ ID NO: 608 y el péptido seleccionado se inserta en H₆₅/E₆₆, F₉₃/N₉₄, K₁₂₃/A₁₂₄ o M₁₅₇/T₁₅₈ de SEQ ID NO: 608.

5 Descripción de la figuras

Las figuras 1A, 1B y 1C muestran regiones de bucle de dominios Fc que pueden modificarse según esta invención. En estas representaciones estructurales de los dominios CH2 y CH3 de Fc, las regiones de bucle pueden considerarse cualquier parte del modelo que no se muestra como lámina β (flechas planas) o hélice α (cilindro).

10 La figura 1A muestra el dominio Fc de IgG2a de rata monomérico (archivo de la base de datos de proteínas n.º 111C, <http://www.rcsb.org/pdb/>). Esta figura muestra un modelo tridimensional de monómero de dominio Fc de IgG2a de rata a partir de la estructura cristalina de difracción de rayos X (n.º de pdb 111 C). Los sitios de inserción de bucle Fc potenciales se muestran para ambos dominios CH2 y CH3 con el sitio de inserción de bucle Fc de dominio CH3 preferido identificado específicamente.

15 La figura 1B muestra el dominio Fc de IgG1 murina monomérico (archivo de la base de datos de proteínas n.º 11GY). Esta figura muestra un modelo tridimensional de monómero de dominio Fc de IgG1 murina a partir de la estructura cristalina de difracción de rayos X (n.º de pdb 11GY). Los sitios de inserción de bucle Fc potenciales se muestran para ambos dominios CH2 y CH3 con el sitio de inserción de bucle Fc de dominio CH3 preferido identificado específicamente.

20 La figura 1C muestra el dominio Fc de IgG1 humana monomérico (archivo de la base de datos de proteínas n.º 1H3T). Esta figura muestra de modelo tridimensional un monómero de dominio Fc de IgG1 humana a partir de la estructura cristalina de difracción de rayos X (n.º de pdb 1H3T). Los sitios de inserción de bucle Fc potenciales se muestran para ambos dominios CH2 y CH3 con el sitio de inserción de bucle Fc de dominio CH3 preferido identificado específicamente.

25 Estas estructuras ilustran el alto grado de homología en las conformaciones estructurales secundaria y terciaria dentro de los dominios Fc de diferentes subtipos de IgG y entre especies. Las coordenadas de la estructura cristalina de rayos X para estas estructuras pueden encontrarse en el banco de datos de proteínas RCSB (<http://www.rcsb.org/pdb/>).

30 La figura 2A muestra una secuencia de la secuencia de Fc de IgG1 humana (SEQ ID NO: 599) usada para fusiones peptidocuerpo con las secuencias de bucle predichas en negrita. La figura 2A muestra, en el contexto de la secuencia de IgG1 humana usada para esta invención, las regiones de bucle Fc en negrita (las SEQ ID NO: 621, 622, 624, 625, 627, 628, 630, 632, 634 y 636), que se indican mediante las estructuras mostradas en las figuras 1A, 1B y 1C. Cualquiera, o todos los sitios mostrados en negrita pueden ser adecuados para el reemplazo total o parcial por o la inserción de secuencias peptídicas y se consideran parte de esta invención. Específicamente, sitios internos preferidos están subrayados (las SEQ ID NO: 623, 626, 629, 631, 633, 635 y 637). Un sitio preferido es SEQ ID NO: 35 631, entre Leu₁₃₉ y Thr₁₄₀ en el bucle DELTK (SEQ ID NO: 630). Se conocen en la técnica sitios de bucle potenciales en otros subtipos de Ig basándose en las alineaciones proporcionadas en las figuras 2B y 2C.

40 Las figuras 2B y 2C muestran una alineación de secuencias de dominios Fc humanos de las subclases IgA, IgM e IgG. Las figuras 2B y 2C muestran secuencias de aminoácidos a modo de ejemplo (las SEQ ID NO: 600 a 607) de regiones Fc humanas de los subtipos IgA, IgM e IgG que pueden ser útiles en esta invención. También se muestra en las figuras 2B y 2C una secuencia consenso (SEQ ID NO: 608).

Las figuras 2B y 2C también muestran en negrita los sitios internos preferidos para la adición de péptidos que corresponden a los de la secuencia de Fc mostrada en la figura 2A (SEQ ID NO: 599). En particular, las figuras 2B y 2C muestran como tales sitios preferidos los siguientes:

- SEQ ID NO: 621 tal como se muestra en negrita dentro de las SEQ ID NO: 603 a 608;
- 45 • SEQ ID NO: 622 dentro de las SEQ ID NO: 603 a 606 y 608;
- SEQ ID NO: 638 dentro de SEQ ID NO: 607;
- SEQ ID NO: 624 dentro de SEQ ID NO: 603 a 608;
- SEQ ID NO: 625 dentro de las SEQ ID NO: 603 y 604;
- SEQ ID NO: 639 dentro de las SEQ ID NO: 605 a 608;
- 50 • SEQ ID NO: 627 dentro de las SEQ ID NO: 603 a 605, 607 y 608;

- SEQ ID NO: 640 dentro de SEQ ID NO: 606;
- SEQ ID NO: 628 dentro de las SEQ ID NO: 603, 604 y 608;
- SEQ ID NO: 641 dentro de SEQ ID NO: 605;
- SEQ ID NO: 642 dentro de SEQ ID NO: 606;
- 5 • SEQ ID NO: 643 dentro de SEQ ID NO: 607;
- SEQ ID NO: 630 dentro de SEQ ID NO: 603;
- SEQ ID NO: 644 dentro de las SEQ ID NO: 604 a 608;
- SEQ ID NO: 632 dentro de las SEQ ID NO: 603, 604, 606, 607 y 608;
- SEQ ID NO: 645 dentro de SEQ ID NO: 605;
- 10 • SEQ ID NO: 634 dentro de las SEQ ID NO: 603, 604 y 607;
- SEQ ID NO: 646 dentro de las SEQ ID NO: 605, 606 y 608;
- SEQ ID NO: 636 dentro de las SEQ ID NO: 603, 604, 606 y 608;
- SEQ ID NO: 614 dentro de SEQ ID NO: 605; y
- SEQ ID NO: 620 dentro de SEQ ID NO: 607.
- 15 Las alineaciones de secuencias de las figuras 2B y 2C indican dos sitios de inserción potenciales más en Q₁₆₇/P₁₆₈ y/o G₁₈₃/S₁₈₄ (usando la numeración de SEQ ID NO: 599 en la figura 2A). Estas posiciones corresponden a huecos en las secuencias de IgG en las que hay 2 y 3 inserciones de residuo encontradas en las secuencias de IgA e IgM alineadas. Otros sitios de inserción preferidos corresponden a la secuencia en la figura 2A. Los sitios de inserción preferidos están subrayados en las figuras 2B y 2C y son los siguientes:
- 20 • H₅₃/E₅₄ en las SEQ ID NO: 603 y 604;
- H₁₀₀/E₁₀₁ en SEQ ID NO: 605;
- H₄₉/E₅₀ en SEQ ID NTO: 606;
- Q₅₀/E₅₁ en SEQ ID NTO: 607;
- H₆₅/E₆₆ en SEQ ID NO: 608;
- 25 • Y₈₁/N₈₂ en las SEQ ID NO: 603 y 604;
- F₁₂₈/N₁₂₉ en SEQ ID NO: 605;
- F₇₇/N₇₈ en SEQ ID NO: 606;
- F₇₈/N₇₉ en SEQ ID NO: 607;
- F₉₃/N₉₄ en SEQ ID NO: 608;
- 30 • N₁₁₀/K₁₁₁ en las SEQ ID NO: 603 y 604;
- N₁₅₇/K₁₅₈ en SEQ ID NO: 605;
- N₁₀₆/K₁₀₇ en SEQ ID NO: 606;
- N₁₀₇/K₁₀₈ en SEQ ID NO: 607;
- N₁₂₂/K₁₂₃ en SEQ ID NO: 608;
- 35 • L₁₄₃/T₁₄₄ y M₁₄₃/T₁₄₄ en las SEQ ID NO: 603 y 604, respectivamente;
- M₁₉₀/T₁₉₁ en SEQ ID NO: 605;
- M₁₃₉/T₁₄₀ en SEQ ID NO: 606;

- M₁₄₀/T₁₄₁ en SEQ ID NO: 607;
- M₁₅₇/T₁₅₈ en SEQ ID NO: 608;
- Q₁₇₁/P₁₇₂ en las SEQ ID NO: 603 y 604;
- Q₂₁₈/P₂₁₉ en SEQ ID NO: 605;
- 5 • Q₁₆₇/P₁₆₈ en SEQ ID NO: 606;
- Q₁₆₈/P₁₆₉ en SEQ ID NO: 607;
- Q₁₈₅/P₁₈₈ en SEQ ID NO: 608;
- E₁₇₃/N₁₇₄ en las SEQ ID NO: 603 y 604;
- E₂₂₀/N₂₂₁ en SEQ ID NO: 605;
- 10 • E₁₆₉/N₁₇₀ en SEQ ID NO: 606;
- E₁₇₀/N₁₇₁ en SEQ ID NO: 607;
- E₁₈₉/N₁₉₀ en SEQ ID NO: 608;
- S₁₈₅/D₁₈₆ en las SEQ ID NO: 603 y 604;
- S₂₃₂/D₂₃₃ en SEQ ID NO: 605;
- 15 • S₁₈₁/D₁₈₂ en SEQ ID NO: 606;
- S₁₈₂/D₁₈₃ en SEQ ID NO: 607;
- S₂₀₁/D₂₀₂ en SEQ ID NO: 608;
- G₁₈₇/S₁₈₈ en las SEQ ID NO: 603 y 604;
- G₂₃₄/S₂₃₅ en SEQ ID NO: 605;
- 20 • G₁₈₃/S₁₈₄ en SEQ ID NO: 606;
- G₁₈₄/S₁₈₅ en SEQ ID NO: 607;
- G₂₀₃/S₂₀₇ en SEQ ID NO: 608;
- G₂₀₅/N₂₀₆ en las SEQ ID NO: 603 y 604;
- G₂₅₂/N₂₅₃ en SEQ ID NO: 605;
- 25 • G₂₀₁/N₂₀₂ en SEQ ID NO: 606;
- G₂₀₂/N₂₀₃ en SEQ ID NO: 607; y
- G₂₂₄/N₂₂₅ en SEQ ID NO: 608.

30 La figura 2D muestra una alineación del dominio Fc de IgG1 humana (Fc de Amgen, SEQ ID NO: 609) usado para la plataforma de peptidocuerpo con IgG2A de rata a partir de la estructura cristalina del complejo FcRn/Fc (111A.pdb, SEQ ID NO: 610). También se muestra la secuencia consenso resultante (SEQ ID NO: 611).

La figura 3A muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 612) de un dominio Fc de IgG1 humana que tiene una inserción de un péptido de unión a miostatina (SEQ ID NO: 365). A continuación en el presente documento, esta molécula se denomina el "peptidocuerpo de bucle de miostatina" o "bucle de Fc-myo7". El péptido insertado se muestra en **negrita** y los ligadores de glicina en *cursiva*.

35 La figura 3B muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 613) de un peptidocuerpo ligado de manera C-terminal denominado TN8-19-07. Este peptidocuerpo incorpora la misma secuencia peptídica que el bucle de Fc-myo7 (SEQ ID NO: 365). El péptido TN8-19-07 se muestra en **negrita** y los ligadores de glicina y alanina en *cursiva*.

La figura 3C muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 615) de un peptidocuerpo interno de Fc denominado a continuación en el presente documento bucle de Fc-EMP. Este peptidocuerpo incorpora un péptido mimético de EPO

(SEQ ID NO: 2). El péptido insertado se muestra en negrita y los ligadores de glicina en cursiva. Las cisteínas que forman un enlace disulfuro están subrayadas.

La figura 3D muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 616) de un peptidocuerpo interno de Fc denominado a continuación en el presente documento bucle de Fc-Amp2. El péptido bioactivo (SEQ ID NO: 28) se destaca en negrita y los ligadores de glicina en cursiva. No hay constricción por puentes disulfuro en la inserción de péptido AMP-2.

La figura 3E muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 617) de un peptidocuerpo ligado de manera C-terminal denominado a continuación en el presente documento dímero de bucle de Fc-AMP2. Este dímero de péptido terapéutico ligado en tándem muestra la secuencia del péptido terapéutico (SEQ ID NO: 28) en negrita y los ligadores en cursiva. Esta molécula incorpora un dímero de péptido en tándem de la misma secuencia de péptido que se encuentra en bucle de Fc-AMP-2.

Las figuras 4A y 4B muestran la expresión en *E. coli* de bucle de Fc-my07 y TN8-19-07 mediante SDS-PAGE (al 4-20%). Se presentan muestras del lisado celular en bruto (lys), la fracción insoluble (insol) y la fracción soluble (sol) tanto para bucle de Fc-Myo7 (n.º 6951) como para TN8-19-07 (n.º 6826) en geles reductores. SeeBlue y marcadores de peso molecular (carril 1), lisado de células completas (carril 2), fracción insoluble (carril 3) y fracción soluble (carril 4).

La figura 5 muestra una comparación mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (RP-HPLC) de las reacciones de replegamiento no purificadas de bucle de Fc-Myo7 (n.º 6951) y TN8-19-07 (n.º 6826). Se cargaron aproximadamente 10 µg de peptidocuerpo directamente de una reacción de replegamiento en una columna C4 de Vydak (5 µM, 300 ángstrom, 4,6 x 250 mm) y se eluyó con un gradiente lineal de ACN al 40-50% a 0,5%/min.

La figura 6 muestra una comparación mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (RP-HPLC) de combinaciones purificadas finales de bucle de Fc-TN8-19-07 (n.º 6951) y Fc-TN8-19-07 carboxi-terminal (n.º 6826). Se cargaron 10 µg de peptidocuerpo purificado en una columna C4 de Vydak (5 µM, 300 ángstrom, 4,6 x 250 mm) y se eluyó con un gradiente lineal de ACN al 40-50% a 0,5%/min.

La figura 7 muestra los análisis de las combinaciones purificadas finales de bucle de Fc-TN8-19-07 (n.º 6951) y Fc-TN8-19-07 carboxi-terminal (n.º 6826) mediante SDS-PAGE (gel al 4-20%). Se cargaron cinco µg de cada muestra de la siguiente manera: n.º 6951 (carril 1), n.º 6826 (carril 2), SeeBlue + marcadores (carril M), n.º 6951 reducido (carril 3), n.º 6826 reducido (carril 4).

La figura 8 muestra un bioensayo basado en células *in vitro* para medir compuestos inhibidores de miosostatina. El peptidocuerpo de bucle de Fc-TN8-19-07 (n.º 6951) conserva la actividad inhibidora total en relación con el de TN8-19-07 carboxi-terminal (n.º 6826).

La figura 9 muestra un análisis de inmunotransferencia de tipo Western de un estudio de estabilidad *in vivo* para bucle de Fc-TN8-19-07 (n.º 6951) y el peptidocuerpo de TN8-19-07 carboxi-terminal (n.º 6826). Se evaluaron las combinaciones de suero de cinco ratones para cada punto de tiempo (0,4, 24 y 48 horas). Los carriles 1-3 son los patrones de bucle de Fc-TN8-19-07 a 2 ng, 5 ng y 10 ng, respectivamente. Los carriles 4 y 5 son los peptidocuerpos de bucle de Fc frente a carboxi-terminal, respectivamente, a las 4 horas. Los carriles 6 y 7 son los peptidocuerpos de bucle de Fc frente a carboxi-terminal, respectivamente, a las 24 horas. Los carriles 8 y 9 son los peptidocuerpos de bucle de Fc frente a carboxi-terminal, respectivamente, a las 48 horas. Los carriles 10-12 son el patrón de peptidocuerpo carboxi-terminal a 2 ng, 5 ng y 10 ng, respectivamente. El gel era un gel SDS-PAGE al 4-12% de 1 mm que se hace correr en tampón reductor de MES y se desarrolló la inmunotransferencia de tipo Western usando un conjugado de Fc de IgG de cabra anti-humano-HRP.

La figura 10A muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 618) de un dominio Fc de IgG1 humana que tiene una inserción de un péptido de unión a Ang2 (SEQ ID NO: 147). A continuación en el presente documento, esta molécula se denomina "peptidocuerpo de bucle-Ang2" o "bucle de Fc-Ang2". El péptido bioactivo se destaca en negrita y los ligadores de glicina en cursiva.

La figura 10B muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 619) de un peptidocuerpo ligado de manera C-terminal denominado en el presente documento TN8-Con4. Esta molécula incorpora la misma secuencia de péptido que bucle de Fc-ang2 (SEQ ID NO: 147). El péptido bioactivo se destaca en negrita y los ligadores de glicina y alanina en cursiva.

La figura 11 muestra la expresión y distribución en *E. coli* de los peptidocuerpos de bucle de Fc-TN8-Con4 (n.º 6888) y TN8-Con4 carboxi-terminal (n.º 5564) mediante SDS-PAGE. Se presentan muestras del lisado celular en bruto (lys), la fracción insoluble (insol) y la fracción soluble (sol) tanto para bucle de Fc-Tn8-Con4 (n.º 6888) como para TN8-Con4 (n.º 5564) en geles reductores.

La figura 12 muestra una comparación mediante RP-HPLC de las reacciones de replegamiento de bucle de Fc-Ang2

(n.º 6888) y Fc-TN8-19-07 carboxi-terminal (n.º 5564). Se cargaron 20 µl de reacción de replegamiento en una columna C4 de Vydak (5 µM, 300 ángstrom, 4,6 x 250 mm) y se eluyó con un gradiente lineal de ACN al 40-50% a 0,5%/min.

5 La figura 13 muestra un comparación mediante RP-HPLC de las combinaciones purificadas finales de bucle de Fc-Ang2 (n.º 6888) y TN8-Con4 de Fc carboxi-terminal (n.º 5564). Se cargaron diez µg de peptidocuerpo purificado en una columna C4 de Vydak (5 µM, 300 ángstrom, 4,6 x 250 mm) y se eluyó con un gradiente lineal de ACN al 40-50% a 0,5%/min.

La figura 14 muestra bucle de Fc-myo7 y TN8-19-7 purificados.

La figura 15 muestra análisis de unión de Biacore de bucle de Fc-ang2 y Fc-ang2-tándem.

10 La figura 16 muestra los resultados de un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) *in vitro* para bucle de Fc-ang2, TN8-Con4 y Fc-ang2-tándem.

La figura 17 muestra los resultados de un ensayo de proliferación de eritropoyetina UT7 para bucle de Fc-EMP. En el ensayo, se compara la actividad de dos moléculas diferentes de bucle de Fc-EMP con la de epoetina alfa.

15 La figura 18 muestra la expresión y distribución en *E. coli* del peptidocuerpo de bucle de Fc-TN8-Amp2 (n.º 6875) mediante SDS-PAGE. Se presentan muestras del lisado celular en bruto (lys), la fracción insoluble (insol) y la fracción soluble (sol) para bucle de Fc-Amp2 (n.º 6888) en geles reductores.

La figura 19 muestra un análisis de la combinación purificada final de bucle de Fc-AMP 2 (n.º 6875) mediante SDS-PAGE (gel al 4-20%). El carril 2 se cargó 5 µg de peptidocuerpo de bucle de Fc-AMP2; el carril 4 con 5 µg de peptidocuerpo de bucle de Fc-AMP2 reducido; los carriles 1 y 3 con SeeBlue y dos marcadores de peso molecular.

20 La figura 20 muestra un análisis RP-HPLC de la combinación purificada final de bucle de Fc-AMP 2 (n.º 6875). Se cargaron diez µg de peptidocuerpo purificado en una columna C4 de Vydak (5 µM, 300 ángstrom, 4,6 x 250 mm) y se eluyó con un gradiente lineal de ACN al 40-50% a 0,5%/min.

25 La figura 21 muestra un bioensayo murino *in vivo* de peptidocuerpos de bucle de Fc-AMP 2 y AMG 531. Se les dosificó a ratones una única inyección subcutánea de 50 µg/kg de peptidocuerpo o portador solo. Véase el ejemplo 9 para la metodología del ensayo.

La figura 22 muestra varias estrategias para incorporar 2 péptidos bioactivos es un peptidocuerpo de bucle de Fc.

La figura 23 muestra geles de SDS-PAGE de constructos de bucle de Fc purificados. Se hicieron correr muestras (2 µg/carril) +/- tampón reductor en un gel de SDS-PAGE de Tris-glicina al 4-20%.

La figura 24 muestra la RP-HPLC de constructos bucle de Fc.

30 Descripción detallada de la invención

Definición de términos

Los términos usados en la totalidad de esta memoria descriptiva se definen como sigue, a menos que se limiten en casos específicos.

35 Cuando se usa en conexión con una secuencia de aminoácidos, el término “que comprende” significa que un compuesto puede incluir aminoácidos adicionales en uno o en ambos de los extremos N o C de la secuencia dada.

40 “Anticuerpo” o “péptido(s) de anticuerpo” se refiere a un anticuerpo intacto, o un fragmento de unión del mismo que compite con el anticuerpo intacto por la unión específica e incluye anticuerpos quiméricos, humanizados, totalmente humanos y biespecíficos. En determinadas realizaciones, los fragmentos de unión se producen mediante técnicas de ADN recombinante. En realizaciones adicionales, los fragmentos de unión se producen por división enzimática o química de anticuerpo intactos. Los fragmentos de unión incluyen, pero no se limitan a, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv y anticuerpos monocatenarios.

45 El término “Fc nativo” se refiere a una molécula o secuencia que comprende la secuencia de a fragmento de unión no antígeno resultante de la digestión del anticuerpo completo, ya sea en forma monomérica o multimérica, en el que puede añadirse una secuencia de péptidos mediante inserción o sustitución de una región de bucle. La fuente original de inmunoglobulina del Fc nativo es preferiblemente de origen humano y puede ser cualquiera de las inmunoglobulinas, aunque se prefieren IgG1 e IgG2. Los Fc nativos se componen de polipéptidos monoméricos que pueden enlazarse en formas diméricas o multiméricas por asociación covalente (es decir, enlaces disulfuro) y no covalente. El número de enlaces disulfuro intermoleculares entre subunidades monoméricas de moléculas de Fc nativo oscila entre 1 y 4 dependiendo de la clase (por ejemplo, IgG, IgA, IgE) o la subclase (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgA1, IgGA2). Un ejemplo de un Fc nativo es un dímero unido a disulfuro resultante de la digestión con

papaína de un IgG (véase Ellison *et al.* (1982), Nucleic Acids Res. 10: 4071-9). El término "Fc nativo" según se usa en el presente documento es genérico para las formas monomérica, dimérica y multimérica.

El término "variante de Fc" se refiere a una molécula o secuencia que se modifica a partir de un Fc nativo pero que todavía comprende un sitio de unión para el receptor salvaje, FcRn. Las solicitudes internacionales WO 97/34631 (publicada el 25 de Septiembre de 1997) y WO 96/32478 describen variantes de Fc a modo de ejemplo, así como interacción con el receptor salvaje. Por tanto, el término "variante de Fc" comprende una molécula o secuencia que se humaniza a partir de un Fc nativo no humano. Además, un Fc nativo comprende sitios que pueden eliminarse porque proporcionan características estructurales o actividad biológica que no se requieren para las moléculas de fusión de la presente invención. Por tanto, el término "variante de Fc" comprende una molécula o secuencia que carece de uno o más sitios de Fc nativo o residuos que afectan o están implicados en (1) formación de enlaces disulfuro, (2) incompatibilidad con una célula huésped seleccionada (3) heterogeneidad N terminal tras la expresión en una célula huésped seleccionada, (4) glicosilación, (5) interacción con complemento, (6) unión a un receptor de Fc distinto de un receptor salvaje, o (7) citotoxicidad celular que depende de anticuerpos (ADCC). Las variantes de Fc se describen con más detalle a continuación en el presente documento.

El término "dominio Fc" abarca moléculas y secuencias de Fc nativo y variantes de Fc tal como se definió anteriormente. Al igual que con las variantes de Fc y los Fc nativos, el término "dominio Fc" incluye moléculas en forma monomérica o multimérica, ya sea digerida a partir de anticuerpo completo o producida por otros medios.

El término "multímero" según se aplica a dominios Fc o moléculas que comprenden dominios Fc se refiere a moléculas que tienen dos o más cadenas polipeptídicas asociadas covalentemente, no covalentemente, o por ambas interacciones covalentes y no covalentes. Las moléculas IgG normalmente forman dímeros; IgM, pentámeros; IgD, dímeros; y IgA, monómeros, dímeros, trímeros, o tetrámeros. Los multímeros pueden formarse explotando la secuencia y la actividad resultante de la fuente de Ig natural del Fc o mediante la derivatización (tal como se define a continuación) de tal Fc nativo.

El término "dímero" según se aplica a dominios Fc o moléculas que comprenden dominios Fc se refiere a moléculas que tienen dos cadenas polipeptídicas asociadas covalentemente o no covalentemente. Los dímeros a modo de ejemplo son tal como se muestran en la patente estadounidense n.º 6.660.843, figura 2.

Los términos "derivatización" y "derivativo" o "derivatizado" comprenden procedimientos y compuestos resultantes respectivamente en los que (1) el compuesto tiene una parte cíclica; por ejemplo, reticulación entre residuos de cisteinilo dentro del compuesto; (2) el compuesto se reticula o tiene un sitio de reticulación; por ejemplo, el compuesto tiene un residuo de cisteinilo y por tanto para forma dímeros reticulados en cultivo o *in vivo*; (3) se sustituye uno o más enlaces peptídico por un enlace no peptídico; (4) el extremo N-terminal se sustituye por -NRR¹, -NRC(O)R¹, -NRC(O)OR¹, -NRS(O)₂R¹, -NHC(O)NHR, un grupo succinimida, o benciloxicarbonil-NH-sustituido o no sustituido, en el que R y R¹ y los sustituyentes del anillo tal como se definen a continuación en el presente documento; (5) el extremo C-terminal se sustituye por -C(O)R² o -NR³R⁴ en el que R², R³ y R⁴ tal como se definen a continuación en el presente documento; y (6) compuestos en los que los restos de aminoácidos individuales se modifican a través del tratamiento con agentes capaces de reaccionar con cadenas laterales seleccionadas o residuos terminales. Los derivados se describen adicionalmente a continuación en el presente documento.

El término "polipéptido" se refiere a moléculas de más de 40 aminoácidos, existan en la naturaleza o no, siempre que tales moléculas no estén unidas a la membrana. Los polipéptidos a modo de ejemplo incluyen IL-1ra, leptina, receptores de TNF soluble de tipo 1 y tipo 2 (sTNF-R1, sTNF-R2), KGF, EPO, TPO, G-CSF, darbepoetina, fragmentos Fab y similares.

El término "péptido" se refiere a moléculas de 2 a 40 aminoácidos, prefiriéndose moléculas de 3 a 20 aminoácidos y siendo lo más preferido las de 6 a 15 aminoácidos. Pueden generarse aleatoriamente péptidos a modo de ejemplo mediante cualquiera de los métodos citados anteriormente, portados en una biblioteca de péptidos (por ejemplo, una biblioteca de presentación en fago), o derivarse mediante digestión de proteínas.

El término "aleatorizado" según se usa para referirse a secuencias peptídicas, se refiere a secuencias totalmente aleatorias (por ejemplo, seleccionadas mediante métodos de presentación en fago) y secuencias en las que uno o más residuos de una molécula natural se reemplazan por un residuo de aminoácido que no aparece en esa posición en la molécula natural. Los métodos a modo de ejemplo para identificar secuencias peptídicas incluyen la presentación en fago, presentación en *E. coli*, presentación en ribosoma, examen basado en levaduras, examen de péptidos de ARN, examen químico, diseño racional, análisis estructural de proteínas, y similares.

El término "farmacológicamente activo" significa que una sustancia así descrita se determina que tiene actividad que afecta a un parámetro médico (por ejemplo, tensión arterial, recuento de células sanguíneas, nivel de colesterol) o estado patológico (por ejemplo, cáncer, trastornos autoinmunitarios). Por tanto, los péptidos farmacológicamente activos comprenden péptidos agonistas o miméticos y antagonistas tal como se definen a continuación.

Los términos "péptido mimético" y "péptido agonista" se refieren a un péptido que tiene actividad biológica

comparable a una proteína (por ejemplo, EPO, TPO, G-CSF) que interactúa con una proteína de interés. Estos términos incluyen además péptidos que imitan indirectamente la actividad de una proteína de interés, tal como potenciando los efectos del ligando natural de la proteína de interés; véanse, por ejemplo, los péptidos miméticos de G-SCF enumerados en la tabla 2 del presente documento y en la tabla 7 de la patente estadounidense n.º 6.660.843. Por tanto, el término “péptido mimético de EPO” comprende cualquier péptido que puede identificarse o derivarse tal como se describe en Wrighton *et al.* (1996), Science 273: 458-63, Naranda *et al.* (1999), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 7569-74, o cualquier otra referencia en la tabla 2 identificada que tiene un contenido mimético de EPO sujeto. Los expertos habituales en la técnica aprecian que cada una de estas referencias permite seleccionar péptidos o polipéptidos diferentes de los dados a conocer realmente en las mismas siguiendo los procedimientos dados a conocer con diferentes bibliotecas de péptidos.

El término “péptido antagonista” o “péptido inhibidor” se refiere a un péptido que bloquea o que interfiere de alguna forma con la actividad biológica de la proteína de interés asociada, o tiene actividad biológica comparable a un antagonista o inhibidor conocido de la proteína de interés asociada. Por tanto, el término “péptido antagonista de TNF” comprende péptidos que pueden identificarse o derivarse tal como se describe en Takasaki *et al.* (1997), Nature Biotech. 15: 1266-70 o cualquiera de las referencias en la tabla 2 identificadas como que tienen contenido antagonista de TNF. Los expertos habituales en la técnica aprecian que cada una de estas referencias permite seleccionar diferentes péptidos que se describen en el presente documento, siguiendo los procedimientos divulgados con diferentes bibliotecas de péptidos.

El término “péptido mimético de TPO” comprende péptidos que pueden identificarse o derivarse tal como se describe en Cwirla *et al.* (1997), Science 276: 1696-9, patentes estadounidenses n.ºs 5.869.451 y 5.932.946; la solicitud de patente estadounidense n.º 2003/0176352, publicada el 18 de septiembre de 2003; el documento WO 03/031589, publicado el 17 de abril de 2003 y cualquier otra referencia en la tabla 2 identificada como que tiene contenido mimético de TPO, así como el documento WO 00/24770, publicado el 4 de mayo de 2000. Los expertos habituales en la técnica aprecian que cada una de estas referencias permite seleccionar diferentes péptidos que se describen en el presente documento, siguiendo los procedimientos divulgados con diferentes bibliotecas de péptidos.

El término “péptido de unión a ang-2” comprende péptidos que pueden identificarse o derivarse tal como se describe en la solicitud de patente estadounidense n.º 2003/0229023, publicada el 11 de diciembre de 2003; el documento WO 03/057134, publicado el 7/17/03; el documento U.S. 2003/0236193, publicado el 25 de diciembre de 2003; y cualquier otra referencia en la tabla 2 identificada como que tiene contenido relacionado con ang-2. Los expertos habituales en la técnica aprecian que cada una de estas referencias permite seleccionar diferentes péptidos que se describen en el presente documento, siguiendo los procedimientos divulgados con diferentes bibliotecas de péptidos.

El término “péptido de unión a NGF” comprende péptidos que pueden identificarse o derivarse tal como se describe en el documento WO 04/026329, publicado el 1 de abril de 2004 y cualquier otra referencia en la tabla 2 identificada como que tiene contenido relacionado con NGF. Los expertos habituales en la técnica aprecian que cada una de estas referencias permite seleccionar diferentes péptidos que se describen en el presente documento, siguiendo los procedimientos divulgados con diferentes bibliotecas de péptidos.

El término “péptido de unión a miostatina” comprende péptidos que pueden identificarse o derivarse tal como se describe en el documento U.S. con número de serie 10/742.379, presentado el 19 de diciembre de 2003 y cualquier otra referencia en la tabla 2 identificada como que tiene contenido relacionado con miostatina. Los expertos habituales en la técnica aprecian que cada una de estas referencias permite seleccionar diferentes péptidos que se describen en el presente documento, siguiendo los procedimientos divulgados con diferentes bibliotecas de péptidos.

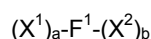
Adicionalmente, también se describen en el presente documento sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de esta invención. Por “sales aceptables fisiológicamente” se entiende cualquier sal que se conozca o que posteriormente se descubra que es farmacéuticamente aceptable. Algunos ejemplos específicos son: acetato; trifluoroacetato; hidrohaluros, tales como clorhidrato y bromhidrato; sulfato; citrato; tartrato; glicolato; y oxalato.

Estructura de los compuestos

En general

En las composiciones de materia preparada según la presente descripción, el péptido puede unirse al vehículo a través del extremo N-terminal o del extremo C-terminal del péptido. Por tanto, las moléculas de vehículo-péptido pueden describirse mediante la siguiente fórmula I:

I



En la que:

F¹ es un dominio Fc modificado de manera que comprende al menos un X³ en una región de bucle;

X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente de -(L¹)_c-P¹, -(L¹)_c-P¹-(L²)_d-P², -(L¹)_c-P¹-(L²)_d-P²-(L³)_e-P³ y -(L¹)_c-P¹-(L²)_d-P²-(L³)_e-P³-(L⁴)_f-P⁴;

5 X³ se selecciona independientemente de -(L⁵)_c-P⁵, -(L⁵)_c-P⁵-(L⁶)_d-P⁶, -(L⁵)_c-P⁵-(L⁶)_d-P⁶-(L⁷)_e-P⁷ y -(L⁵)_c-P⁵-(L⁶)_d-P⁶-(L⁷)_e-P⁷-(L⁸)_f-P⁸;

P¹, P², P³ y P⁴ son cada uno independientemente secuencias de polipéptidos farmacológicamente activos o péptidos farmacológicamente activos;

P⁵, P⁶, P⁷ y P⁸ son cada uno independientemente secuencias de péptidos farmacológicamente activos;

L¹, L², L³, L⁴, L⁵, L⁶, L⁷ y L⁸ son cada uno independientemente ligadores; y

10 a, b, c, d, e y f son cada uno independientemente 0 ó 1.

En realizaciones preferidas, a y b son ambos cero, es decir no aparecen ni grupos X¹ ni X² en el extremo N-terminal o el extremo C-terminal del dominio Fc.

15 Los expertos habituales en la técnica apreciarán que puede estar presente más de un sustituyente X³ en el dominio Fc, y que los múltiples sustituyentes X³ pueden ser diferentes; por ejemplo, comprendiendo diferentes péptidos P⁵, diferentes ligadores unidos a la misma secuencia de péptido, etcétera. Asimismo, X¹ y X² pueden ser iguales o diferentes, y los números enteros c a f pueden ser diferentes para X¹, X² y X³.

Por tanto, el compuesto I comprende compuestos de las fórmulas

II



20 y multímeros de los mismos en los que F¹ se une en el extremo C-terminal de X¹;

III



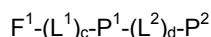
y multímeros de los mismos en los que F¹ se une en el extremo N-terminal de X²;

IV

25 $F^1-(L^1)_c-P^1$

y multímeros de los mismos en los que F¹ se une en el extremo N-terminal de -(L¹)_c-P¹; y

V



y multímeros de los mismos en los que F¹ se une en el extremo N-terminal de -(L¹)_c-P¹-(L²)_d-P².

30 Péptidos

Puede usarse cualquier número de péptidos. Péptidos preferidos se unen a angiopoyetina-2 (ang-2), miostatina, factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de necrosis tumoral (TNF), factor activador de células B (BAFF, también denominado TALL-1) o imitan la actividad de EPO, TPO o G-CSF. Los péptidos de direccionamiento también son de interés, incluyendo péptidos de migración a tumores, péptidos de transporte de membrana, y similares. Todas estas

35 clases de péptidos pueden descubrirse mediante métodos descritos en la bibliografía citada en esta memoria descriptiva y otras referencias.

La presentación en fago, en particular, es útil en la generación de péptidos para su uso en la presente invención. Se ha establecido que puede usarse la selección por afinidad a partir de bibliotecas de péptidos aleatorios para identificar ligandos peptídicos para cualquier sitio de cualquier producto génico. Dedman *et al.* (1993), J. Biol. Chem. 268: 23025-30. La presentación en fago es particularmente adecuada para identificar péptidos que se unen a tales

40 proteínas de interés como receptores de superficie celular o cualquier proteína que tenga epítomos lineales. Wilson *et al.* (1998), Can. J. Microbiol. 44: 313-29; Kay *et al.* (1998), Drug Disc. Today 3: 370-8. Tales proteínas se revisan extensamente en Herz *et al.* (1997), J. Receptor & Signal Transduction Res. 17(5): 671-776. Tales proteínas de interés se prefieren para su uso descrito en el presente documento.

45 Un grupo de péptidos particularmente preferido son los que se unen a receptores de citocina. Las citocinas se han

clasificado recientemente según su código de receptor. Véase Inglot (1997), Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis 45: 353-7. Entre estos receptores, los más preferidos son los CKR (familia I en la tabla 3). La clasificación de receptores aparece en la tabla 3.

Tabla 3- Receptores de citocina clasificados por el código de receptor

Citocinas (ligandos)		Tipo de receptor	
Familia	Subfamilia	Familia	Subfamilia
I. Citocinas hematopoyéticas	1. IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15 2. IL-3, IL-5, GM-CSF 3. IL-6, IL-11, IL-12, LIF, OSM, CNTF, leptina (OB) 4. G-CSF, EPO, TPO, PRL, GH 5. IL-17, HVS-IL-17	I. R de citocinas (CKR)	1. γ Cr compartido, IL-9R, IL-4R 2. GP compartido 140 β R 3. RP compartido 130, IL-6 R, R de leptina 4. R "de cadena sencilla", GCSF-R, TPO-R, GH-R 5. Otro R ^b
II. Ligandos IL-10	IL-10, BCRF-1, HSV-IL-10	II. IL-10R	
III. Interferones	1. IFN- α 1, α 2, α 4, m, t, IFN- β^c 2. IFN- γ	III. R de interferones	1. IFNAR 2. IFNGR
IV. Ligandos IL-1 y similares a IL-1	1. IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra 2. IL-18, IL-18BP	IV. IL-1R	1. IL-1R, IL-1RAcP 2. IL-18R, IL18RAcP
V. Familia de TNF	TNF- α , TNF- β (LT), FASL, CD40L, CD30L, CD27L, OX40L, OPGL, TRAIL, APRIL, AGP-3, BLys, TL5, Ntn-2, KAY, Neutrocina- α	3. NGF/TNF R ^d	TNF-RI, AGP-3R, DR4, DR5, OX40, OPG, TACI, CD40, FAS, ODR
VI. Quimiocinas	1. α quimiocinas: IL-8, GRO α , β , γ , IF-10, PF-4, SDF-1 2. β quimiocinas: MIP1 α , MIP1 β , MCP-1,2,3,4, RANTES, eotaxina 3. γ quimiocinas: linfotactina	4. R de quimiocinas	1. CXCR 2. CCR 3. CR 4. DARC ^e
VII. Factores de crecimiento	1.1 SCF, M-CSF, PDGF-AA, AB, BB, KDR, FLT-1, FLT-3L, VEGF, SSV-PDGF, HGF, SF 1.2 FGF α , FGF β 1.3 EGF, TGF- α , VV-F19 (similar a EGF) 1.4 IGF-I, IGF-II, insulina 1.5 NGF, BDNF, NT-3, NT-4 ^b 2 TGF- β 1, β 2, β 3	VII. RKF	1. Subfamilia de TK 1.1 IgGTK III R, VEGF-RI, VEGF-RII 1.2 IgTK IV R 1.3 TK-I rico en cisteínas 1.4 TK-II rico en cisteínas, IGF-RI 1.5 TK V sin cisteínas 2. Subfamilia de serina-treonina cinasas (STKS) ^g

¹ IL-17R - pertenece a la familia de CKR pero no está asignado a las 4 subfamilias indicadas.

² Otros subtipos de IFN tipo I permanecen sin asignar. Las citocinas hematopoyéticas, los ligandos de IL-10 y los interferones no presentan proteína cinasas intrínsecas funcionales. Las moléculas de señalización para las citocinas son JAK, STAT y moléculas no receptoras relacionadas. IL-14, IL-16 e IL-18 se han clonado pero según el código de receptor permanecen sin asignar.

5 ³ Los receptores de TNF usan múltiples moléculas intracelulares distintas para la transducción de señales incluyendo el "dominio de muerte" de FASR y TNF- α R de 55 kDa que participan en sus efectos citotóxicos. NGF/TNFR pueden unirse tanto a NGF como a factores relacionados así como a ligandos de TNF. Los receptores de quimiocina son siete receptores de dominio transmembrana (7TM, serpentina). Están acopladas a proteínas G.

10 ⁴ El antígeno del grupo sanguíneo Duffy (DARC) es un receptor de eritrocitos que puede unirse a varias quimiocinas diferentes. IL-1R pertenece a la superfamilia de inmunoglobulinas pero sus características en eventos de transducción de señales siguen siendo poco claras.

Las proteínas de interés particulares como dianas para la generación de péptidos descritas en el presente documento incluyen las siguientes:

15	$\alpha\text{v}\beta 3$
	$\alpha\text{v}\beta 1$
	Ang-2
	BAFF/TALL-1
	B7
20	B7RP1
	CRP1
	Calcitonina
	CD28
	CETP
25	cMet
	Factor del complemento B
	C4b
	CTLA4
	Glucagón
30	Receptor de glucagón
	LIPG
	MPL
	Miostatina
35	Variantes de corte y empalme de moléculas expresadas preferentemente en células tumorales; por ejemplo, CD44, CD30
	Variantes no glicosiladas de glicoproteínas de superficie Lewis Y y mucina
	CD19, CD20, CD33, CD45
	Antígeno de membrana específico de la próstata y antígeno celular específico de la próstata

⁵ Las citocinas neurotróficas pueden asociarse también con receptores de NGF/TNF.

40 ⁶ STKS puede abarcar muchos otros factores relacionados con TGF- β que permanecen sin asignar. Las

proteínas cinasas son parte intrínseca del dominio intracelular de la familia del receptor cinasa (RKF). Las enzimas participan en la transmisión de señales a través de los receptores.

	Metaloproteinasas de la matriz (MMP), tanto secretadas como unidas a la membrana (por ejemplo, MMP-9)
5	Metaloproteinasas de la matriz (MMP), tanto secretadas como unidas a la membrana (por ejemplo, MMP-9)
	Catepsinas
	Angiopoyetina-2
	Receptor de TIE-2
10	Heparanasa
	Activador del plasminógeno urocinasa (UPA), receptor de UPA
	Catepsinas
	Angiopoyetina-2
	Receptor de TIE-2
15	Heparanasa
	Activador del plasminógeno urocinasa (UPA), receptor de UPA
	Hormona paratiroidea (PTH), proteína relacionada con hormona paratiroidea (PTHrP), PTH-RI, PTH-RII
	Her2
20	Her3
	Insulina

Aparecen péptidos a modo de ejemplo en las tablas 4 a 20 de la patente estadounidense n.º 6.660.843. Aparecen péptidos preferidos adicionales en el documento U.S. 2003/0229023, publicado el 11 de diciembre de 2003; el documento WO 03/057134, publicado el 17 de julio de 2003; el documento U.S. 2003/0236193, publicado el 25 de diciembre de 2003; el documento WO 00/24770, publicado el 4 de mayo de 2000; el documento U.S. 2003/0176352, publicado el 18 de septiembre de 2003; el documento WO 03/031589, publicado el 17 de abril de 2003; el documento U.S. con n.º de serie 10/666.480, presentado el 18 de septiembre de 2003; el documento WO 04/026329, publicado el 1 de abril de 2004; el documento U.S. con n.º de serie 10/742.379, presentado el 19 de diciembre de 2003; el documento PCT/US03/40781, presentado el 19 de diciembre de 2003. Tales péptidos pueden prepararse mediante métodos divulgados en la técnica.

Los péptidos particularmente preferidos aparecen a continuación en las tablas. Se usan abreviaturas de aminoácidos de una sola letra. Cualquiera de estos péptidos pueden enlazarse en tándem (es decir, secuencialmente), con o sin ligadores. Cualquier péptido que contiene un residuo de cisteinilo puede reticularse con otro péptido o proteína contiene Cys. Cualquier péptido que tiene más de un residuo Cys puede formar un enlace disulfuro intrapeptídico. Cualquiera de estos péptidos puede derivatizarse tal como se describe en el presente documento. Todos los péptidos se enlazan a través de enlaces peptídicos a menos que se indique lo contrario.

Tabla 4- Secuencia de péptidos miméticos de EPO

SECUENCIA	SEQ ID NO:
YXCXXGPXTWXCXP	1
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG	2
GGDYHCRMGPPLTWVCKPLGG	3
GGVYACRMGPITWVCSPLGG	4
VGNYMCHFGPITWVCRPGGG	5
GGLYLCRFGPVTWDCGYKGG	6
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK	7
GGTYSCHGPLTWVCKPQGG	8
VGNYMAHMGPIWVCRPGG	9
GGPHHVYACRMGPPLTWIC	10
GGTYSCHFGPLTWVCKPQ	11
GGLYACHMGPMWVWCQPLRG	12
TIAQYICYMGPETWECRPSKA	13
YSCHFGPLTWVCK	14
YCHFGPLTWVC	15
GGLYLCRFGPVTWDCGYKGG	16
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG	17
GGDYHCRMGPPLTWVCKPLGG	18
VGNYMCHFGPITWVCRPGGG	19
GGVYACRMGPITWVCSPLGG	20
VGNYMAHMGPIWVCRPGG	21
GGTYSCHFGPLTWVCKPQ	22
GGLYACHMGPMWVWCQPLRG	23
TIAQYICYMGPETWECRPSKA	24
YSCHFGPLTWVCK	25
YCHFGPLTWVC	26
SCHFGPLTWVCK	27

Tabla 5 – Secuencias de péptidos miméticos de TPO

SECUENCIA	SEQ ID NO:
IEGPTLRQWLAARA	28
IEGPTLRQWLAACA	29
IEGPTLRQWLAARA	30
TLREWL	31
GRVRDQVAGW	32
GRVKDQIAQL	33
GVRDQVSWAL	34
ESVREQVMKY	35
SVRSQISASL	36
GVRETVYRHM	37
GVREVIVMHML	38

GRVRDQIWAAL	39
AGVRDQILIWL	40
GRVRDQIMLSL	41
CTLRQWLQGC	42
CTLQEFLEGC	43
CTRTEWLHGC	44
CTLREWLHGGFC	45
CTLREWVFAGLC	46
CTLRQWLILLGMC	47
CTLAEFGLASGVEQC	48
CSLQEFGLSHGGYVC	49
CTLREFLDPTTAVC	50
CTLKEWLVSHEVWC	51
REGPTLRQWM	52
EGPTLRQWLA	53
ERGPFWAKAC	54
REGPRCVMWM	55
CGTEGPTLSTWLDC	56
CEQDGPTLLEWLKC	57
CELVGPSLMSWLTC	58
CLTGPFVTQWLYEC	59
CRAGPTLLEWLTLC	60
CADGPTLREWISFC	61
GGCTLREWLHGGFCGG	62
GGCADGPTLREWISFCGG	63
GNADGPTLRQWLEGRRPKN	64
LAIEGPTLRQWLHGNGRDT	65
HGRVGPTLREWKTQVATKK	66
TIKGPTLRQWLKSREHTS	67
ISDGPTLKEWLSVTRGAS	68
SIEGPTLREWLTSRTPHS	69
GAREGPTLRQWLEWVRVG	70
RDLDGPTLRQWLPLPSVQ	71
ALRDGPTLKQWLEYRRQA	72
ARQEGPTLKEWLFWVRMG	73
EALLGPTLREWLAWRRAQ	74
MARDGPTLREWLRTYRMM	75
WMPEGPTLKQWLFHGRGQ	76
HIREGPTLRQWLVALRMV	77
QLGHGPTLRQWLSWYRGM	78
ELRQGPTLHEWLQHLASK	79
VGIEGPTLRQWLAQRLNP	80
WSRDGPTLREWLAWRAVG	81
AVPQGPTLKQWLLWRRCA	82

RIREGPTLKEWLAQRRGF	83
RFAEGPTLREWLEQRKLV	84
DRFQGPTLREWLAAIRSV	85
AGREGPTLREWLNMVRWQ	86
ALQEGPTLRQWLGWGQWG	87
YCDEGPTLKQWLVLGLQ	88
WCKEGPTLREWLRLWGFLC	89
CSSGGPTLREWLQCRRMQ	90
CSWGGPTLKQWLQCVRAK	91
CQLGGPTLREWLACRLGA	92
CWEGGPTLKEWLQCLVER	93
CRGGGPTLHQWLSCFRWQ	94
CRDGGPTLRQWLACLQOK	95
ELRSGPTLKEWLVRRLAQ	96
GCRSGPTLREWLACREVQ	97
TCEQGPTLRQWLLCRQGR	98
QGYCDEGPTLKQWLVLGLQHS	99

Tabla 6 – Secuencias de péptidos de unión a Ang-2

SECUENCIA	SEQ ID NO.
WDPWT	100
WDPWTC	101
Cz ² WDPWT (en la que z ² es un residuo de aminoácido polar ácido o neutro)	102
Cz ² WDPWTC (en la que z ² es un residuo de aminoácido polar ácido o neutro)	103
PIRQEECDWDPWTCEHMOVEV	104
TNIQEECEWDPWTCDHMPGK	105
WYEQDACEWDPWTCEHMAEV	106
NRLQEVCEWDPWTCEHMENV	107
AATQEECEWDPWTCEHMPRS	108
LRHQEGCEWDPWTCEHMFOW	109
VPRQKDCEWDPWTCEHMYVG	110
SISHEECEWDPWTCEHMQVG	111
WAAQEECEWDPWTCEHMGRM	112
TWPQDKCEWDPWTCEHMGST	113
GHSQEECGWDPWTCEHMGTS	114
QHWQEECEWDPWTCDHMPSK	115
NVRQEKCEWDPWTCEHMPVR	116
KSGQVECNWDPWTCEHMPRN	117
VKTQEHCDWDPWTCEHMREW	118
AWGQEGCDWDPWTCEHMLPM	119

PVNQEDCEWDPWTCEHMPPM	120
RAPQEDCEWDPWTCAHMDIK	121
HGQNMECEWDPWTCEHMFY	122
PRLQEECVWDPWTCEHMPLR	123
RTIQEKCEWDPWTCEHMESQ	124
QTSQEDCVWDPWTCDHMOVSS	125
QVIGRPCWDPWTCEHLEGL	126
WAQQEECAWDPWTCDHMOVGL	127
LPGQEDCEWDPWTCEHMOVRS	128
PMNQVECDWDPWTCEHMPPRS	129
FGWSHGCEWDPWTCEHMGST	130
KSTQDDCDWDPWTCEHMOVGP	131
GPRISTCQWDPWTCEHMDQL	132
STIGDMCEWDPWTCAHMQVD	133
VLGGQGCEWDPWTCRLLQGW	134
VLGGQGCQWDPWTCSHLEDG	135
TTIGSMCEWDPWTCAHMQGG	136
TKGKSVCQWDPWTCSHMQSG	137
TTIGSMCQWDPWTCAHMQGG	138
WVNEVVCEWDPWTCNHWDTP	139
VVQVGMCQWDPWTCKHMLRQ	140
AVGSQTCEWDPWTCAHLVEV	141
QGMKMFCEWDPWTCAHIVYR	142
TTIGSMCQWDPWTCEHMQGG	143
TSQRVGCEWDPWTCQHLYT	144
QWSWPPCEWDPWTCQTVWPS	145
GTSPSFCQWDPWTCSHMOVQG	146
QEECEWDPWTCEHM	147
QNYKPLDELDATLYEHFIFHYT	148
LNFTPLDELEQTLYEQWTLQQS	149
TKFNPLDELEQTLYEQWTLQHQ	150
VKFKPLDALEQTLYEHWMFQQA	151
VKYKPLDELDEILYEQQTFQER	152
TNFMPPMDDLEQRLYEQFILQQG	153
SKFKPLDELEQTLYEQWTLQHA	154
QKFQPLDELEQTLYEQFMLQQA	155
QNFKPMDELEDTLKQFLFQHS	156
YKFTPLDDLEQTLYEQWTLQHV	157
QEYEPLELDELTLYNQWMFHQR	158
SNFMPLDELEQTLYEQFMLQHQ	159
QKYQPLDELDKTLYDQFMLQQG	160
QKFQPLDELEETLYKQWTLQQR	161
VKYKPLDELDEWLYHQFTLHHQ	162

QKFMPLDELDEILYEQFMFQQS	163
QTFQPLDDLEEYLYEQWIRRYH	164
EDYMPLDALDAQLYEQFILLHG	165
HTFQPLDELEETLYYQWLYDQL	166
YKFNPMDLEEQTLYEFLFQHA	167
TNYKPLDELDTLYEHWILQHS	168
QKFKPLDELEQTLYEQWTLQQR	169
TKFQPLDELDTLYEQWTLQQR	170
TNFQPLDELDTLYEQWTLQQR	171
KFNPLDELEETLYEQFTFQQ	172
AGGMRPYDGMLGWPNYDVQA	173
QTWDDPCMHILGPVTWRRCI	174
APGQRPYDGMLGWPTYQRIV	175
SGQLRPCEEIFGCGTQNLAL	176
FGDKRPLECMFGGPIQLCPR	177
GQDLRPCEDMFGCGTKDWYG	178
KRPCEEIFGGCTYQ	179
GFEYCDGMEDPFTFGCDKQT	180
KLEYCDGMEDPFTQGCDNQS	181
LQEWCEGVEDPFTFGCEKQR	182
AQDYCEGMEDPFTFGCEMQK	183
LLDYCEGVQDPFTFGCENLD	184
HQEYCEGMEDPFTFGCEYQG	185
MLDYCEGMDDPFTFGCDKQM	186
LQDYCEGVEDPFTFGCENQR	187
LQDYCEGVEDPFTFGCEKQR	188
FDYCEGVEDPFTFGCDNH	189

Tabla 7 – Secuencias de péptidos de unión a NFG

SECUENCIA	SEQ ID NO.
TGYTEYTEEWPMGFGYQWSF	190
TDWLSDFPFYEQYFGLMPPG	191
FMRFPNPWKLVPPQGWYYG	192
VVKAPHFEFLAPPHFHEFPF	193
FSYIWIETPSNIDRYMLWL	194
VNFPKVPEDVEPWPSLKLY	195
TWHPKTYEEFALPFFVPEAP	196
WHFGTPYIQQQPGVYWLQAP	197
VWNYGPFFMNFPDSTYFLHE	198
WRIHSKPLDYSHVWFFPADF	199
FWDGNQPPDILVDWPWNPPV	200

FYSLEWLKDHSEFFQTVTEW	201
QFMELLKFFNSPGDSSHFL	202
TNVDWISNNWEHMKSFTE	203
PNEKPYQMOSWFPPDWPVY	204
WSHTEWVPQVWWKPPNHFYV	205
WGEWINDAQVHMHEGFISES	206
VPWEHDHDLWEIISQDWHIA	207
VLHLQDPRGWSNFPFVLEL	208
IHGCVFTEEGCVWQ	209
YMQCQFARDGCPQW	210
KLQCQYSESGCPTI	211
FLQCEISGGACPAP	212
KLQCEFTSGCPDL	213
KLQCEFTSQGCPDL	214
KLQCEFTSGCPWL	215
IQGCWFTEEGCPWQ	216
SFDCDNPWGHVLQSCFGF	217
SFDCDNPWGHKLQSCFGF	218

Tabla 8 – Secuencias de péptidos de unión a miostatina

SECUENCIA	SEQ ID NO:
KDKCKMWHWMCKPP	647
KDLCAMWHWMCKPP	219
KDLCKMWKWMCKPP	220
KDLCKMWHWMCKPK	221
WPCYEFHFWCYDL	222
WPCYEGHFWCYDL	223
IFGCKWWDVQCYQF	224
IFGCKWWDVDCYQF	225
ADWCVSPNWFCMVM	226
HKFCPWWALFCWDF	227
KDLCKMWHWMCKPP	228
IDKCAIWGWMCPL	229
WPCGEFGMWCLNV	230
WFTCLWNCDNE	231
HTPCPWFAPLCVEW	232
KEWCWRWKWMCKPE	233
FETCPSWAYFCLDI	234
AYKCEANDWGCWWL	235
NSWCEDQWHRCWWL	236
WSACYAGHFWCYDL	237
ANWCVSPNWFCMVM	238
WTECYQQEFWCWNL	239

ENTCERWKWMCPPK	240
WLPCHQEGFWCMNF	241
STMCSQWHIWMCNPF	242
IFGCHWWDVDCYQF	243
IYGCKWWDIQCYDI	244
PDWCIDPDWWCKFW	245
QGHCTRWPWMCPPY	246
WQECYREGFWCLQT	247
WFDCYGPFGKCWSP	248
GVRCPKGHLWCLYP	249
HWACGYWPWSCKWV	250
GPACHSPWWWCVFG	251
TTWCISPMWFCSQQ	252
HKFCPPWAIFCWDF	253
PDWCVSPRWYCNMW	254
VWKCHWFGMDCEPT	255
KKHCQIWTWMCAPK	256
WFQCGSTLFWCYNL	257
WSPCYDHYFYCYTI	258
SWMCGFFKEVCMWV	259
EMLCMIHPVFCNPH	260
LKTCNLWPWMCPPL	261
VVGCKWYEAWCYNK	262
PIHCTQWAWMCPPT	263
DSNCPWYFLSCVIF	264
HIWCNLAMMKCVEM	265
NLQCIYFLGKCIYF	266
AWRCMWFSADVCTPG	267
WFRCLDADWCTSV	268
EKICQMWSWMCAPP	269
WFYCHLNKSECTEP	270
FWRCAIGIDKCKRV	271
NLGCKWYEVWCFTY	272
IDLCNMWIDGMCYPP	273
EMPCNIWGWMCPPV	274
WFRCVLTGIVDWSECFGL	275
GFSCITFGLDEFYVDCSPF	276
LPWCHDQVNADWGFCMLW	277
YPTCSEKFWIYGQTCVLW	278
LGPCPIHHGPWPQYCVYW	279
PFPCEHQISWLGHCLSF	280
HWGCEDLMWSWHPLCRRP	281
LPLCDADMPTIGFCVAY	282
SHWCETTFWMNYAKCVHA	283

LPKCTHVFPDQGGFCLWY	284
FSSCWSPVSRQDMFCVY	285
SHKCEYSGWLQPLCYRP	286
PWWCQDNYVQHMLHCDS	287
WFRCLMNSFDAFCVSY	288
PDACRDQPWYMFMGCMG	289
FLACFVEFELCFDS	290
SAYCIITESDPYVLCVPL	291
PSICESYSTMWLPMCQHIN	292
WLDCHDDSWAWTKMCRSH	293
YLNCVMMNTSPFVECVFN	294
YPWCDGFMIIQQGITCMFY	295
FDYCTWLNGFKDWKCWSR	296
LPLCNLKEISHVQACVLF	297
SPECAFARWLGIEQCQRD	298
YPQCFNLHLEWTECDWF	299
RWRCEIYDSEFLPKCWFF	300
LVGCDNVWHRCKLF	301
AGWCHVWGEMFGMGCSAL	302
HHECEWMARWMSLDCVGL	303
FPMCGLIAGMKDFDFCVWY	304
RDDCTFWPEWLWKLCEP	305
YNFCSYLFGVSKEACQLP	306
AHWCEQGPWRYGNICMAY	307
NLVCGKISAWGDEACARA	308
HNVCTIMGPSMKWFCWND	309
NDLCAMWGWRTIWCQNS	310
PPFCQNDNDMLQSLCKLL	311
WYDCNVPNELLSGLCRLF	312
YGDCDQNHWMWPFTCLSL	313
GWMCHFDLHDWGATCQPD	314
YFHC MF GGHEFEVHCESF	315
AYWCWHGQCVR	316
SEHWTFTDWDGNEWVVRPF	317
MEMLDSLFELLKDMVPIKA	318
SPPEEALMEWLGWQYGKFT	319
SPENLLNDLYILMTKQEWYG	320
FHWEEGIPFHVVTYPYSDRM	321
KRLLEQFMNDLAELVSGHS	322
DTRDALFQEFYEFVRSRLVI	323
RMSAAPRPLTYRDIMDQYWH	324
NDKAHFFEMFMFDVHNFVES	325
QTQAQKIDGLWELLQSIRNQ	326
MLSEFEEFLGNLVHRQEA	327

YTPKMGSEWTSFWHNRIHYL	328
LNDTLLRELKMVLNSLSDMK	329
FDVERDLMRWLEGFMQSAAT	330
HHGWNYLRKGSAPQWFEAWV	331
VESLHQLQMWLDDQKLASGPH	332
RATLLKDFWQLVEGYGDN	333
EELLREFYRFVSAFDY	334
GLLDEFSHFIAEQFYQMPGG	335
YREMSMLEGLLDVLERLQHY	336
HNSSQMLLSELIMLVGSM MQ	337
WREHFLNSDYIRDKLIADG	338
QFPFYVFDDLPAQLEYWIA	339
EFFHWLHNHRSEVNHWLD MN	340
EALFQNFRDVLTLSEREY	341
QYWEQQWMTYFRENGLHVQY	342
NQRMMLLEDLWRIMTPMFG RS	343
FLDELKAELSRHYALDDLDE	344
GKLIEGLLNELMQLETMPD	345
ILLDEYKKDWKSWF	346
QGHCTRWPWMCPPYGSGSATGGSGST ASSGSGSATGQGHCTRWPWMCPPY	347
WYPCYEGHFWCYDLGSGSTASSGSGSA TGWYPCYEGHFWCYDL	348
HTPCPWFAPLCVEWGSGSATGGSGSTA SSGSGSATGHTPCPWFAPLCVEW	349
PDWCIDPDWWCKFWGSGSATGGSGST ASSGSGSATGPDWCIDPDWWCKFW	350
ANWCVSPNWFCMVMGSGSATGGSGST ASSGSGSATGANWCVSPNWFCMVM	351
PDWCIDPDWWCKFWGSGSATGGSGST ASSGSGSATGPDWCIDPDWWCKFW	352
HWACGYWPWSCKWVGSGSATGGSGST ASSGSGSATGHWACGYWPWSCKWV	353
KKHCQIWTWMCAPKSGSATGGSGST ASSGSGSATGQGHCTRWPWMCPPY	354
QGHCTRWPWMCPPYGSGSATGGSGST ASSGSGSATGKKHCQIWTWMCAPK	355
KKHCQIWTWMCAPKSGSATGGSGST ASSGSGSATGQGHCTRWPWMCPPY	356
KKHCQIWTWMCAPKGGGGGGGGQGH CTRWPWMCPPY	357
QGHCTRWPWMCPPYGGGGGGGKKHCQ IWTWMCAPK	358
VALHGQCTRWPWMCPPQREG	359
YPEQGLCTRWPWMCPPQTLA	360

GLNQGHCTRWPWMCPPQDSN	361
MITQGGCTRWPWMCPPQPSG	362
AGAQEHCTRWPWMCAPNDWI	363
GVNQGGCTRWRWMCPPNGWE	364
LADHGQCIRWPWMCPPEGWE	365
ILEQAQCTRWPWMCPPQRGG	366
TQTHAQCTRWPWMCPPQWEG	367
VVTQGHCTLWPWMCPPQRWR	368
IYPHDQCTRWPWMCPPQPYP	369
SYWQGGCTRWPWMCPPQWRG	370
MWQQGHCTRWPWMCPPQGWG	371
EFTQWHCTRWPWMCPPQRSQ	372
LDDQWQCTRWPWMCPPQGFS	373
YQTQGLCTRWPWMCPPQSQR	374
ESNQGGCTRWPWMCPPQGGW	375
WDRGPCTRWPWMCPPQANG	376
VGTQGGCTRWPWMCPPYETG	377
PYEQGKCTRWPWMCPPYEVE	378
SEYQGLCTRWPWMCPPQGWK	379
TFSQGHCTRWPWMCPPQGWG	380
PGAHDHCTRWPWMCPPQSRY	381
VAEEWHCRRWPWMCPPQDWR	382
VGTQGHCTRWPWMCPPQPAG	383
EEDQAHCRSWPWMCPPQGWV	384
ADTQGHCTRWPWMCPPQHWF	385
SGPQGHCTRWPWMCAPQGWF	386
TLVQGHCTRWPWMCPPQRWV	387
GMAHGKCTRWAWMCPPQSWK	388
ELYHGGCTRWPWMCPPQSWA	389
VADHGHCTRWPWMCPPQGWG	390
PESQGHCTRWPWMCPPQGWG	391
IPAHGHCTRWPWMCPPQRWR	392
FTVHGHCTRWPWMCPPYGWV	393
PDFPGHCTRWRWMCPPQGWE	394
QLWQGPCTQWPWMCPPKGRY	395
HANDGHCTRWQWMCPPQWGG	396
ETDHGLCTRWPWMCPPYGAR	397
GTWQGLCTRWPWMCPPQGWQ	398
VATQGGCTRWPWMCPPQGWG	399
VATQGGCTRWPWMCPPQRWG	400
QREWYPCYGGHLWCYDLHKA	401
ISAWYSCYAGHFWCWDLKQK	402
WTGWYQCYGGHLWCYDLRRK	403
KTFWYPCYDGHFWCYNLKSS	404

ESRWYPCYEGHLWCFDLTET	405
MEMLDSLFELLKDMVPISKA	406
RMEMLESLELLKEIVPMSKAG	407
RMEMLESLELLKEIVPMSKAR	408
RMEMLESLELLKDIVPMSKPS	409
GMEMLESLELLQEIVPMSKAP	410
RMEMLESLELLKDIVPISNPP	411
RIEMLESLELLQEIVPISKA	412
RMEMLQSLLELLKDIVPMSNAR	413
RMEMLESLELLKEIVPTSNGT	414
RMEMLESLELLKEIVPMSKAG	415
RMEMLGSLELLKEIVPMSKAR	416
QMELLDLSLELLKEIVPKSQPA	417
RMEMLDSLELLKEIVPMSNAR	418
RMEMLESLELLHEIVPMSQAG	419
QMEMLESLLQLLKEIVPMSKAS	420
RMEMLDSLELLKDMVPMITTGA	421
RIEMLESLELLKDMVPMANAS	422
RMEMLESLLQLLNEIVPMSRAR	423
RMEMLESLELLKELVPMSKGV	424
RIEMLESLELLKDIVPIQKAR	425
RMELLESLELLKDMVPMSSDS	426
RMEMLESLELLQEIVPRAKGA	427
RMEMLDSLLQLLNEIVPMSHAR	428
RMEMLESLELLKDIVPMSNAG	429
RMEMLQSLLELLKGMVPISKAG	430
RMEMLESLELLKEIVPNSTAA	431
RMEMLQSLLELLKEIVPISKAG	432
RIEMLDSLELLNELVPMSKAR	433
HHGWNLYLRKGSAPQWFEAWV	434
QVESLQQLLMWLDQKLASGPQG	435
RMELLESLELLKEMVPRSKAV	436
QAVSLQHLLMWLDQKLASGPQH	437
DEDSLQQLLMWLDQKLASGPQL	438
PVASLQQLLIWLDQKLAQGPHA	439
EVDELQQLLNWLDHKLASGPLQ	440
DVESLEQLLMWLDHQLASGPHG	441
QVDSLQQLVLLWLEHKLALGPQV	442
GDESLQHLLMWLEQKLALGPHG	443
QIEMLESLLDLLRDMVPMSNAF	444
EVDLSLQQLLMWLDQKLASGPQA	445
EDESLQQLLIYLDKMLSSGPQV	446
AMDQLHQLLIWLDHKLASGPQA	447
RIEMLESLELLDEIALIPKAW	448

EVVSLQHLLMWLEHKLASGPDG	449
GGESLQQLLMWLDQQLASGPQR	450
GVESLQQLLIFLDHMLVSGPHD	451
NVESLEHLMMWLERLLASGPYA	452
QVDSLQQLLIWLDHQLASGPKR	453
EVESLQQLLMWLEHKL AQGPQG	454
EVDSLQQLLMWLDQKLASGPHA	455
EVDSLQQLLMWLDQQLASGPQK	456
GVEQLPQLLMWLEQKLASGPQR	457
GEDSLQQLLMWLDQQLAAGPQV	458
ADDSLQQLLMWLD RKLASGPHV	459
PVDSLQQLLIWLDQKLASGPQG	460
RATLLKDFWQLVEGYGDN	461
DWRATLLKEFWQLVEGLGDNLV	462
QSRATLLKEFWQLVEGLGDKQA	463
DGRATLLTEFWQLVQGLGQKEA	464
LARATLLKEFWQLVEGLGEKVV	465
GSRDTLLKEFWQLVVGLGDMQT	466
DARATLLKEFWQLVDAYGDRMV	467
NDRAQLLRDFWQLVDGLGVKSW	468
GVRETTYELWYLLKGLGANQG	469
QARATLLKEFCQLVGCQGDKLS	470
QERATLLKEFWQLVAGLGQNMR	471
SGRATLLKEFWQLVQGLGEYRW	472
TMRATLLKEFWLFVDGQREMQW	473
GERATLLNDFWQLVDGQGDNTG	474
DERETLLKEFWQLVHGWGDNVA	475
GGRATLLKELWQLLEGQGANLV	476
TARATLLNELVQLVKGYGDKLV	477
GMRATLLQEFWQLVGGQGDNWM	478
STRATLLNDLWQLMKGWAEDRG	479
SERATLLKELWQLVGGWGDNFG	480
VGRATLLKEFWQLVEGLVGQSR	481
EIRATLLKEFWQLVDEWREQPN	482
QLRATLLKEFLQLVHGLGETDS	483
TQRATLLKEFWQLIEGLGGKHV	484
HYRATLLKEFWQLVDGLREQGV	485
QSRVTLLREFWQLVESYRPIVN	486
LSRATLLNEFWQFVDGQORDKRM	487
WDRATLLNDFWHLMEELSQKPG	488
QERATLLKEFWRMVEGLGKNRG	489
NERATLLREFWQLVGGYGVNQR	490
YREMSMLEGLLDVLERLQHY	491
HQRDMSMLWELLDVLDGLRQYS	492

TQRDMSMLDGLLEVLDQLRQQR	493
TSRDMSLLWELLEELDRLGHQR	494
MQHDMSMLYGLVELLES LGHQI	495
WNRDMRMLES LFEVLDGLRQQV	496
GYRDMSMLEGLLAVLDRLGPQL	497
TQRDMSMLEGLLEVLDRLGQQR	498
WYRDMSMLEGLLEVLDRLGQQR	499
HNSSQMLLSEIMLVGSMMQ	500
TQNSRQMLLSDFMMLVGSMIQQ	501
MQTSRHILLSEFMMLVGSIMHG	502
HDNSRQMLLSDLLHLVGTMIQQ	503
MENSRQNLLRELIMLVGNMSHQ	504
QDTSRHMLLREFMMLVGEMIQQ	505
DQNSRQMLLSDLMLVGSMIQQ	506
EFFHWLHNHRSEVNHWLD MN	507
NVFFQWVQKHGRV VYQWLDINV	508
FDLQWLQNHRSEVEHWLVMDV	509

Tabla 9 – Secuencias de péptidos de unión a BAFF

SECUENCIA	SEQ ID NO:
PGTCFPFPWECTHA	510
WGACWFPWECFKE	511
VPFCDLLTKHCFEA	512
GSRCKYKWDVLTKQCFHH	513
LPGCKWDLLIKQWVCDPL	514
SADCYFDILTKSDVCTSS	515
SDDCMYDQLTRMFICSNL	516
DLNCKYDELTYKEWCQFN	517
FHDCKYDLLTRQMVCHGL	518
RNHCFWDHLLKQDICPSP	519
ANQCWWDSLTKKNVCEFF	520
YKGRQQMWDILTRSWVSL	521
QQDVGLWWDILTRA WMPNI	522
QQNAQRVWDL LIRTWVYPQ	523
GWNEAWWDELTKIWVLEQQ	524
RITCDTWDSL IKKCV PQQS	525
GAIMQQFWDSLTKTWLRQS	526
WLHSGWW DPLTKHWLQQKV	527
SEWFFWFDPLTRAQQLKFR	528
GVWFWWFDPLTKQWTQQAG	529
MQQCKGYDILTKWCVTNG	530
LWSKEVWDILTKSWVSQQA	531
KAAGWWFDWLTKVWPAP	532

AYQQTWFWDSLTRLWLSTT	533
SGQQHFWWDLLTRSWTPST	534
LGVGQQKWDPLTKQWVSRG	535
VGKMCQQWDPLIKRTVCVG	536
CRQGAKFDLLTKQCLLGR	537
GQAIRHWDVLTKQWVDSQQ	538
RGPCGSWDLLTKHCLDSQQ	539
WQWKQQQWDLLTKQMVWVG	540
PITICRKDLLTKQVVCLD	541
KTCNGKWDLLTKQCLQQQA	542
KCLKGKWDLLTKQCVTEV	543
RCWNGKWDLLTKQCIHPW	544
NRDMRKWDPLIKQWIVRP	545
QAAAAATWDLLTKQWLVP	546
PEGGPKWDPLTKQQFLPPV	547
QQTPQQKKWDLLTKQWFTRN	548
IGSPCKWDLLTKQMICQQT	549
CTAAGKWDLLTKQCIQOEK	550
VSQCMKWDLLTKQCLQQGW	551
VWGTWKWDLLTKQYLPPQQ	552
GWWEMKWDLLTKQWYRPQQ	553
TAQQVSKWDLLTKQWLPLA	554
QLWGTKWDLLTKQYIQQIM	555
WATSQKWDLLTKQWVQQNM	556
QQRQCAKWDLLTKQCVLFY	557
KTTDCKWDLLTKQRICQQV	558
LLCQQGKWDLLTKQCLKLR	559
LMWFWKWDLLTKQLVPTF	560
QQTWAWKWDLLTKQWIGPM	561
NKELLKWDLLTKQCRGRS	562
GQQKDLKWDLLTKQYVRQS	563
PKPCQQKWDLLTKQCLGSV	564
GQIGWKWDLLTKQWIQQTR	565
VWLDWKWDLLTKQWIHPQQ	566
QGEWEYKWDLLTKQWGWLR	567
HWDSWKWDLLTKQWVQQQA	568
TRPLQQKWDLLTKQWLRVG	569
SDQWQQKWDLLTKQWFDV	570
QQQTFMKWDLLTKQWIRRH	571
QQGECRKWDLLTKQCFPGQ	572
GQQMGWRWDPLIKMCLGPS	573
QLDGCKWDLLTKQKVCIP	574
HGYWQQKWDLLTKQWVSSE	575
HQQGQCGWDLLTRIYLPCH	576

LHKACKWDL LTKQCWPMQQ	577
GPPGSVWDL LTKIWQQTG	578
ITQQDWRFDTLTRLWLPLR	579
QQGGFAAWDVLTKMWITVP	580
GHGTPWWDALTRIWLGV	581
VWPWQQKWDL LTKQFVFQD	582
WQQWSWKWDL LTRQYISS	583
NQQTLWKWDL LTKQFITYM	584
PVYQQGWWDTLTKLYIWDG	585
WLDGGWRDPLIKRSVQQLG	586
GHQQQFKWDL LTKQWVQSN	587
QQRVGQFWDVLTKMFITGS	588
QQAQGSYDALIKTWIRWP	589
GWMHWKWDPLTKQQALPWM	590
GHPTYKWDL LTKQWILQQM	591
WNNWSLWDPLTKLWLQQQN	592
WQWGWKWDL LTKQWVQQQ	593
GQMGWRWDPLTKMWLGTS	594

Dominios Fc

Esta invención requiere la presencia de al menos un dominio Fc modificado para comprender una secuencia de péptidos.

- 5 Tal como se ha indicado anteriormente, tanto los Fc nativos como las variantes de Fc son dominios Fc adecuados para su uso descrito en el presente documento. Un Fc nativo puede modificarse de manera extensa para formar una variante de Fc, siempre que se mantenga la unión al receptor salvaje; véanse, por ejemplo, los documentos WO 97/34631 y WO 96/32478. En tales variantes de Fc, pueden eliminarse uno o más sitios de un Fc nativo que proporcionan características estructurales o actividad funcional no requeridas por las moléculas de fusión. Pueden eliminarse estos sitios, por ejemplo, sustituyendo o delecionando residuos, insertando residuos en el sitio o truncando partes que contienen el sitio. Los residuos insertados o sustituidos pueden ser también aminoácidos alterados, tales como peptidomiméticos o D-aminoácidos. Pueden ser deseables variantes de Fc por varios motivos, varios de los cuales se describen a continuación. Las variantes de Fc a modo de ejemplo incluyen moléculas y secuencias en las que:
 - 15 1. Se eliminan sitios implicados en la formación de enlaces disulfuro. Tal eliminación puede evitar la reacción con otras proteínas que contienen cisteínas presentes en la célula huésped usada para producir las moléculas descritas en el presente documento. Para este fin, el segmento que contiene cisteínas en el extremo N-terminal puede truncarse o los residuos de cisteína pueden deleccionarse o sustituirse por otros aminoácidos (por ejemplo, alanilo, serilo). Por ejemplo, puede truncarse el segmento N-terminal de 20 aminoácidos de SEQ ID NO: 599 o deleccionarse o sustituirse los residuos de cisteína en las posiciones 7 y 10 de SEQ ID NO: 599. Incluso cuando se eliminan los residuos de cisteína, los dominios Fc de cadena sencilla pueden formar todavía un dominio Fc dimérico que se mantiene junto de manera no covalente.
 - 25 2. Se modifica un Fc nativo para hacerlo más compatible con una célula huésped seleccionada. Por ejemplo, puede eliminarse la secuencia PA cerca del extremo N-terminal de un Fc nativo típico, que puede reconocerse por una enzima digestiva en *E. coli* tal como prolina iminopeptidasa. También puede añadirse un residuo de metionina N-terminal, especialmente cuando la molécula se expresa de manera recombinante en una célula bacteriana tal como *E. coli*. El dominio Fc de la secuencia de referencia SEQ ID NO: 599 (figura 2A) es una variante de Fc
 3. Se elimina una parte del extremo N-terminal de un Fc nativo para impedir la heterogeneidad N-terminal cuando se expresa en una célula huésped seleccionada. Para este fin, puede deleccionarse cualquiera de los primeros 20 residuos de aminoácido en el extremo N-terminal, particularmente los que están en las posiciones 1, 2, 3, 4 y 5.
 - 30 4. Se eliminan uno o más sitios de glicosilación. Los residuos que están normalmente glicosilados (por ejemplo, asparagina) pueden conferir respuesta citolítica. Tales residuos pueden deleccionarse o sustituirse por residuos no glicosilados (por ejemplo, alanina).

5. Se eliminan sitios implicados en la interacción con el complemento, tal como el sitio de unión a C1q. Por ejemplo, puede deleccionarse o sustituirse la secuencia EKK de IgG1 humana. El reclutamiento del complemento puede no ser ventajoso para las moléculas y por tanto puede evitarse con una variante de Fc de este tipo.

6. Se eliminan sitios que afectan a la unión a receptores de Fc distintos de un receptor salvaje. Un Fc nativo puede tener sitios para la interacción con determinados glóbulos blancos que no se requieren para las moléculas de fusión y por tanto pueden eliminarse.

7. Se elimina el sitio ADCC. Los sitios ADCC se conocen en la técnica; véase, por ejemplo, Molec. Immunol. 29 (5): 633-9 (1992) con respecto a sitios ADCC en IgG1. Estos sitios tampoco se requieren para las moléculas de fusión y por tanto pueden eliminarse.

8. Cuando el Fc nativo se deriva de un anticuerpo no humano, el Fc nativo puede humanizarse. Normalmente, para humanizar un Fc nativo, se sustituirán residuos seleccionados en el Fc nativo no humano por residuos que se encuentran normalmente en Fc nativo humano. Se conocen bien en la técnica técnicas para la humanización de anticuerpos.

Las variantes de Fc preferidas incluyen las siguientes. En SEQ ID NO: 599 (Figura 2A) la leucina en la posición 15 puede sustituirse por glutamato; el glutamato en la posición 99, por alanina; y las lisinas en las posiciones 101 y 103, por alaninas. Además, pueden reemplazarse uno o más residuos de tirosina por residuos de fenilalanina.

Vehículos adicionales

Se describen además moléculas modificadas covalentemente para que incluyan una o más uniones a polímeros solubles en agua, tales como polietilenglicol, polioxietilenglicol o polipropilenglicol, tal como se describe en las patentes estadounidenses n.ºs: 4.640.835; 4.496.689; 4.301.144; 4.670.417; 4.791.192; y 4.179.337. Todavía otros polímeros útiles conocidos en la técnica incluyen monometoxi-polietilenglicol, dextrano, celulosa y otros polímeros a base de hidratos de carbono (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa), poli-(N-vinilpirrolidona)-polietilenglicol, homopolímeros de propilenglicol, un copolímero de óxido de polipropileno/óxido de etileno, polioles polioxietilados (por ejemplo, glicerol) poli(alcohol vinílico), así como mezclas de estos polímeros. Particularmente se prefieren peptidocuerpos modificados covalentemente con subunidades de polietilenglicol (PEG). Pueden unirse polímeros solubles en agua en posiciones específicas, por ejemplo en el extremo amino-terminal de los peptidocuerpos, o unirse aleatoriamente a una o más cadenas laterales del polipéptido. El uso de PEG para mejorar la capacidad terapéutica para agentes de unión específica, por ejemplo peptidocuerpos, y para anticuerpos humanizados en particular, se describe en la patente estadounidense 6.133.426 concedida a Gonzales *et al*, expedida el 17 de octubre de 2000.

Actualmente están disponibles diversos medios para unir restos químicos útiles como vehículos, véase, por ejemplo, la publicación internacional según el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes ("PCT") n.º WO 96/11953, titulada "N-Terminally Chemically Modified Protein Compositions and Methods" (Composiciones y métodos de proteínas modificadas químicamente de manera N-terminal). Esta publicación PCT da a conocer, entre otras cosas, la unión selectiva de polímeros solubles en agua al extremo N-terminal de proteínas.

Un vehículo de polímero preferido es polietilenglicol (PEG). El grupo de PEG puede ser de cualquier peso molecular conveniente y puede ser lineal o ramificado. El peso molecular promedio del PEG oscilará preferiblemente entre aproximadamente 2 kiloDalton ("kD") y aproximadamente 100 kD, más preferiblemente entre aproximadamente 5 kDa y aproximadamente 50 kDa, lo más preferiblemente entre aproximadamente 5 kD y aproximadamente 20 kD. Los grupos de PEG se unirán generalmente a los compuestos mediante acilación o alquilación reductora a través de un grupo reactivo en el resto de PEG (por ejemplo, un grupo aldehído, maleimida, amino, tiol, o éster) con un grupo reactivo en el compuesto (por ejemplo, un grupo aldehído, amino, tiol o éster).

Una estrategia útil para la PEGilación de péptidos sintéticos consiste en combinar, a través de la formación de un enlace de conjugado en disolución, un péptido y un resto de PEG, llevando cada uno una funcionalidad especial que es mutuamente reactiva con la otra. Los péptidos pueden prepararse fácilmente con síntesis en fase sólida convencional (véase, por ejemplo, las figuras 5 y 6 y el texto que lo acompaña en el presente documento). Los péptidos se "preactivan" con un grupo funcional apropiado en un sitio específico. Los precursores se purifican y se caracterizan completamente antes de reaccionar con el resto de PEG. La ligación del péptido con PEG tiene lugar habitualmente en fase acuosa y puede monitorizarse fácilmente mediante HPLC analítica en fase inversa. Los péptidos PEGilados pueden purificarse fácilmente mediante HPLC preparativa y caracterizarse mediante HPLC analítica, análisis de aminoácidos y espectrometría de masas de desorción láser.

Los polímeros de polisacáridos son otro tipo de polímero soluble en agua que puede usarse para la modificación de proteínas. Los dextranos son polímeros de polisacáridos compuestos por subunidades individuales de glucosa ligadas predominantemente mediante enlaces α 1-6. El propio dextrano está disponible en muchos intervalos de peso molecular, y está fácilmente disponible en pesos moleculares de desde aproximadamente 1 kD hasta aproximadamente 70 kD. El dextrano es un polímero soluble en agua adecuado para su uso como un vehículo por sí mismo o en combinación con otro vehículo (por ejemplo, Fc). Véanse, por ejemplo, los documentos WO 96/11953 y

WO 96/05309. El uso de dextrano conjugado a inmunoglobulinas de diagnóstico o terapéuticas se ha notificado; véase, por ejemplo, la publicación de patente europea n.º 0 315 456. Se prefiere dextrano de aproximadamente 1 kD a aproximadamente 20 kD cuando se usa dextrano como un vehículo.

Un vehículo adicional también puede ser una proteína, un polipéptido, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o molécula pequeña (por ejemplo, un compuesto peptidomimético) que puede unirse a un receptor salvaje. Por ejemplo, podría usarse como vehículo un polipéptido tal como se describe en la patente estadounidense n.º 5.739.277, expedida el 14 de abril de 1998 concedida a Presta *et al.* También podrían seleccionarse péptidos mediante la presentación en fago para la unión al receptor salvaje de FcRn. Tales compuestos de unión a receptor salvaje también están incluidos dentro del significado de "vehículo". Tales vehículos deben seleccionarse por su semivida aumentada (por ejemplo, evitando secuencias reconocidas por proteasas) y inmunogenicidad disminuida (por ejemplo, favoreciendo secuencias no inmunogénicas, tal como se descubre en la humanización de anticuerpos).

Ligadores

Cualquier grupo "ligador" es opcional. Cuando está presente, su estructura química no es crítica, puesto que sirve principalmente como espaciador. El ligador está constituido preferiblemente por aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces peptídicos. El ligador está constituido por de desde 1 hasta 20 aminoácidos unidos mediante enlaces peptídicos, en el que los aminoácidos se seleccionan de los 20 aminoácidos que se producen de manera natural. Algunos de estos aminoácidos pueden glicosilarse, tal como entienden bien los expertos en la técnica. En una realización más preferida, los de 1 a 20 aminoácidos se seleccionan de glicina, alanina, prolina, asparagina, glutamina y lisina. Incluso más preferiblemente, un ligador está constituido por una mayoría de aminoácidos que no están impedidos estéricamente, tales como glicina y alanina. Por tanto, ligadores preferidos son poliglicinas (particularmente (Gly)₄, (Gly)₅, poli(Gly-Ala) y polialaninas. Otros ejemplos específicos de ligadores son:

(Gly)₃Lys(Gly)₄ (SEQ ID NO: 595);

(Gly)₃AsnGlySer(Gly)₂ (SEQ ID NO: 596);

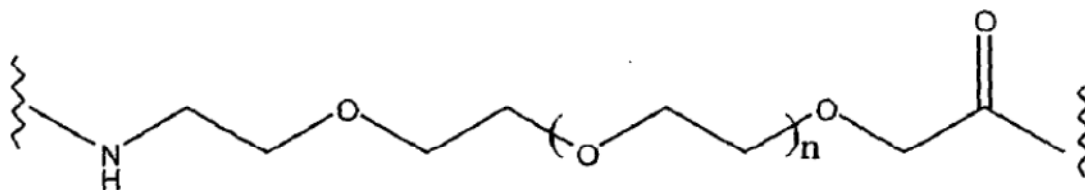
(Gly)₃Cys(Gly)₄ (SEQ ID NO: 597); y

GlyProAsnGlyGly (SEQ ID NO: 598).

Para explicar la nomenclatura anterior, por ejemplo, (Gly)₃Lys(Gly)₄ significa Gly-Gly-Gly-Lys-Gly-Gly-Gly-Gly. También se prefieren combinaciones de Gly y Ala. Los ligadores mostrados en este caso son a modo de ejemplo; los ligadores pueden ser mucho más largos y pueden incluir otros residuos.

También son posibles ligadores no peptídicos. Por ejemplo, podrían usarse ligadores de alquilo tales como -NH-(CH₂)_s-C(O)-, en los que s = 2-20. Estos ligadores de alquilo pueden estar sustituidos adicionalmente con cualquier grupo no impedido estéricamente tal como alquilo inferior (por ejemplo, C₁-C₆), acilo inferior, halógeno (por ejemplo, Cl, Br), CN, NH₂, fenilo, etc. Un ligador no peptídico a modo de ejemplo es un ligador de PEG,

VI



en el que n es tal que el ligador tiene un peso molecular de 100 a 5000 kD, preferiblemente de 100 a 500 kD. Los ligadores peptídicos pueden alterarse para formar derivados de la misma manera que se describió anteriormente

Derivados.

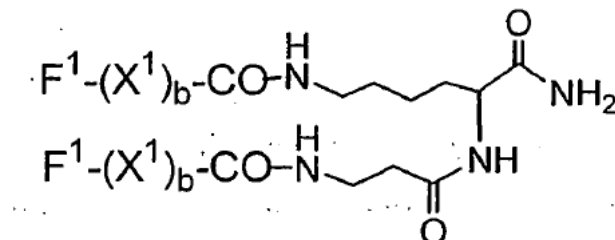
También se describen en el presente documento "derivados" que incluyen moléculas que llevan modificaciones distintas de, o además de, inserciones, deleciones o sustituciones de residuos de aminoácido. Preferiblemente, las modificaciones son de naturaleza covalente, e incluyen por ejemplo enlaces químicos con polímeros, lípidos, otros restos orgánicos e inorgánicos. Pueden prepararse derivados para aumentar la semivida circulante de una molécula; para mejorar la capacidad de direccionamiento para la molécula a células, tejidos u órganos deseados; para mejorar la solubilidad o absorción de una molécula; o para eliminar o atenuar cualquier efecto secundario no deseado de una molécula. Los derivados a modo de ejemplo incluyen compuestos en los que:

1. El compuesto o alguna parte del mismo es cíclico. Por ejemplo, la parte de péptido puede modificarse para que contenga dos o más residuos de Cys (por ejemplo, en el ligador), que podrían ciclarse mediante formación de

enlaces disulfuro. Para citas a referencias sobre la preparación de derivados ciclados, véase la tabla 2.

2. El compuesto se reticula o se hace que pueda reticularse entre moléculas. . Por ejemplo, la parte de péptido puede modificarse para que contenga un residuo de Cys y de ese modo pueda formar un enlace disulfuro intermolecular con una molécula similar. El compuesto puede reticularse también a través de su extremo C-terminal, como en la molécula mostrada a continuación.

VII



3. Se sustituyen una o más uniones (enlaces) peptídicos [-C(O)NR-] por una unión no peptídica. Uniones no peptídicas a modo de ejemplo son -CH₂-carbamato [-CH₂-OC(O)NR-], fosfonato, -CH₂-sulfonamida [-CH₂-S(O)₂NR-], urea [-NHC(O)NH-], -CH₂-amina secundaria y péptido alquilado [-C(O)NR⁶- en el que R⁶ es alquilo inferior].

4. El extremo N-terminal se derivatiza. Normalmente, el extremo N-terminal puede acilarse o modificarse para dar una amina sustituida. Los grupos de derivados N-terminales a modo de ejemplo incluyen -NRR¹ (distinto de -NH₂), -NRC(O)R¹, -NRC(O)OR¹, -NRS(O)₂R¹, -NHC(O)NHR¹, succinimida o benciloxycarbonil-NH-(CBZ-NH-), en los que R y R¹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior y en los que el anillo de fenilo puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, cloro y bromo.

5. El extremo C-terminal libre se derivatiza. Normalmente, el extremo C-terminal se esterifica o se amida. Por ejemplo, pueden usarse métodos descritos en la técnica para añadir (NH-CH₂-CH₂-NH₂)₂ a compuestos descritos en el presente documento. Asimismo, pueden usarse métodos descritos en la técnica para añadir -NH₂ a compuestos. Los grupos de derivados C-terminales a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, -C(O)R² en el que R² es alcoxilo inferior o -NR³R⁴ en el que R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₈ (preferiblemente alquilo C₁-C₄).

6. Se sustituye un enlace disulfuro por otro resto de reticulación, preferiblemente más estable (por ejemplo, un alquilen). Véanse, por ejemplo, Bhatnagar *et al.* (1996), J. Med. Chem. 39: 3814-9; Alberts *et al.* (1993) Thirteenth Am. Pep. Symp. 357-9.

7. Se modifican uno o más residuos de aminoácido individuales. Se sabe que diversos agentes de derivatización reaccionan específicamente con residuos terminales o cadenas laterales seleccionadas, tal como se describe en detalle a continuación.

Pueden hacerse reaccionar residuos de lisinilo y residuos amino terminales con ácido succínico u otros anhídridos de ácidos carboxílicos que invierten la carga de los residuos de lisinilo. Otros reactivos adecuados para derivatizar residuos que contienen alfa-amino incluyen imidoésteres tales como picolinimidato de metilo; piridoxal fosfato; piridoxal; cloroborohidruro; ácido trinitrobencenosulfónico; O-metilisourea; 2,4-pentanodiona; y reacción catalizada por transaminasas con glioxilato.

Pueden modificarse residuos de arginilo mediante reacción con uno cualquiera o una combinación de varios reactivos convencionales, incluyendo fenilgloxal, 2,3-butanodiona, 1,2-ciclohexanodiona y ninhidrina. La derivatización de residuos de arginilo requiere que la reacción se realice en condiciones alcalinas debido al alto pKa del grupo funcional guanidina. Además, estos reactivos pueden reaccionar con los grupos de la lisina así como el grupo épsilon-amino de la arginina.

Se ha estudiado de manera extensa la modificación específica de residuos de tirosilo, con particular interés en la introducción de marcadores espectrales en residuos de tirosilo mediante reacción con compuestos de diazonio aromáticos o tetranitrometano. Lo más comúnmente, se usan N-acetilimidazol y tetranitrometano para formar especies de O-acetiltirosilo y derivados de 3-nitro, respectivamente.

Pueden modificarse selectivamente grupos de cadena lateral de carboxilo (aspartilo o glutamilo) mediante reacción con carbodiimidas (R'-N=C=N-R') tales como 1-ciclohexil-3-(2-morfolinil-(4-etil)carbodiimida o 1-etil-3-(4-azonio-4,4-dimetilpentil)carbodiimida. Además, pueden convertirse residuos de aspartilo y glutamilo en residuos de asparaginilo y glutaminilo mediante reacción con iones amonio.

Pueden desamidarse residuos de glutaminilo y asparaginilo para dar los residuos de glutamilo y aspartilo correspondientes. Alternativamente, estos residuos se desamidan en condiciones ligeramente ácidas. Cualquier forma de estos residuos se describe en el presente documento.

- 5 Pueden reemplazarse residuos de cisteinilo por residuos de aminoácido u otros restos o bien para eliminar enlaces disulfuro o bien, a la inversa, para estabilizar la reticulación. Véase, por ejemplo, Bhatnagar *et al.* (1996), J. Med. Chem. 39: 3814-9.

- 10 La derivatización con agentes bifuncionales es útil para reticular los péptidos o sus derivados funcionales con una matriz de soporte insoluble en agua o con otros vehículos macromoleculares. Los agentes de reticulación comúnmente usados incluyen, por ejemplo, 1,1-bis(diazoacetil)-2-feniletano, glutaraldehído, ésteres de N-hidroxisuccinimida, por ejemplo, ésteres con ácido 4-azidosalicílico, imidoésteres homobifuncionales, incluyendo ésteres disuccinimidílicos tales como 3,3'-ditiobis(succinimidilpropionato), y maleimidas bifuncionales tales como bis-N-maleimido-1,8-octano. Agentes de derivatización tales como 3-[(p-azidofenil)ditio]propioimidato de metilo producen compuestos intermedios fotoactivables que pueden formar reticulaciones en presencia de luz. Alternativamente, se emplean matrices insolubles en agua reactivas tales como hidratos de carbono activados por bromuro de cianógeno y los sustratos reactivos descritos en las patentes estadounidenses n.ºs 3.969.287; 3.691.016; 4.195.128; 4.247.642; 4.229.537; y 4.330.440 para la inmovilización de proteínas.

- 20 Pueden unirse convenientemente grupos de hidratos de carbono (oligosacáridos) a sitios que se sabe que son sitios de glicosilación en proteínas. Generalmente, oligosacáridos con enlaces a O se unen a residuos de serina (Ser) o treonina (Thr) mientras que oligosacáridos con enlaces a N se unen a residuos de asparagina (Asn) cuando son parte de la secuencia Asn-X-Ser/Thr, en la que X puede ser cualquier aminoácido excepto prolina. X es preferiblemente uno de los 19 aminoácidos que se producen de manera natural distintos de prolina. Las estructuras de los oligosacáridos con enlaces a N y con enlaces a O y los residuos de azúcar encontrados en cada tipo son diferentes. Un tipo de azúcar que se encuentra comúnmente en ambos es ácido N-acetilneuramínico (denominado ácido siálico). El ácido siálico es habitualmente el residuo terminal de oligosacáridos tanto con enlaces a N como con enlaces a O y, en virtud de su carga negativa, puede conferir propiedades ácidas al compuesto glicosilado. Tal(es) sitio(s) puede(n) incorporarse en el ligador de los compuestos descritos en el presente documento y se glicosilan preferiblemente por una célula durante la producción recombinante de los compuestos de polipéptido (por ejemplo, en células de mamífero tales como CHO, BHK, COS). Sin embargo, tales sitios pueden glicosilarse adicionalmente mediante procedimientos sintéticos o semisintéticos conocidos en la técnica.

- 30 Otras posibles modificaciones incluyen hidroxilación de prolina y lisina, fosforilación de grupos hidroxilo de residuos de serilo o treonilo, oxidación del átomo de azufre en Cys, metilación de los grupos alfa-amino de cadenas laterales de lisina, arginina e histidina. Creighton, Proteins: Structure and Molecule Properties (W. H. Freeman & Co., San Francisco), págs. 79-86 (1983).

- 35 Tales restos derivatizados mejoran preferiblemente una o más características incluyendo la actividad anti-angiogénica, la solubilidad, la absorción, la semivida biológica y similares de los compuestos. Alternativamente, los restos derivatizados pueden dar como resultado compuestos que tienen las mismas, o esencialmente las mismas características y/o propiedades del compuesto que no está derivatizado. Los restos pueden eliminar o atenuar alternativamente cualquier efecto secundario no deseable de los compuestos y similares.

- 40 Los compuestos descritos en el presente documento pueden cambiarse al nivel del ADN, también. La secuencia de ADN de cualquier parte del compuesto puede cambiarse a codones más compatibles con la célula huésped elegida. Para *E. coli*, que es la célula huésped preferida, se conocen en la técnica codones optimizados. Pueden sustituirse codones para eliminar sitios de restricción o para incluir sitios de restricción silenciosos, que pueden ayudar en el procesamiento del ADN en la célula huésped seleccionada. El vehículo, el ligador y las secuencias de ADN del péptido pueden modificarse para que incluyan cualquiera de los cambios de secuencia anteriores.

- 45 Derivados conjugados con toxinas e isótopos. Otro conjunto de derivados útiles son las moléculas descritas anteriormente conjugadas con toxinas, trazadores o radioisótopos. Tal conjugación es especialmente útil para moléculas que comprenden secuencias de péptidos que se unen a células tumorales o patógenos. Tales moléculas pueden usarse como agentes terapéuticos o como ayuda para la cirugía (por ejemplo, cirugía radioinmunoguiada o RIGS) o como agentes de diagnóstico (por ejemplo, radioinmunodiagnóstico o RID).

- 50 Como agentes terapéuticos, estos derivados conjugados poseen varias ventajas. Facilitan el uso de toxinas y radioisótopos que serían tóxicos si se administrasen sin la unión específica proporcionada por la secuencia de péptido. También pueden reducir los efectos secundarios que comporta el uso de radiación o quimioterapia facilitando dosis eficaces inferiores de la pareja de conjugación.

Las parejas de conjugación útiles incluyen:

- 55 • radioisótopos, tales como ⁹⁰Itrio, ¹³¹Yodo, ²²⁵Actinio y ²¹³Bismuto;
- toxina ricina A, toxinas derivadas de microbios tales como endotoxina de *Pseudomonas* (por ejemplo, PE38,

PE40), y similares;

- moléculas de pareja en sistemas de captura (véase a continuación);
 - biotina, estreptavidina (útiles o bien como moléculas de pareja en sistemas de captura o bien como trazadores, especialmente para uso de diagnóstico); y
- 5 • agentes citotóxicos (por ejemplo, doxorubicina).

Una adaptación útil de estos derivados conjugados es su uso en un sistema de captura. En un sistema de este tipo, la molécula descrita en el presente documento comprendería una molécula de captura benigna. Esta molécula de captura podría unirse específicamente a una molécula efectora separada que comprende, por ejemplo, una toxina o un radioisótopo. Tanto la molécula conjugada con vehículo como la molécula efectora se administrarían al paciente.

10 En un sistema de este tipo, la molécula efectora tendría una semivida corta excepto cuando se une a la molécula de captura conjugada con vehículo, minimizando por tanto cualquier efecto secundario tóxico. La molécula conjugada con vehículo tendría una semivida relativamente larga pero sería benigna y no tóxica. Las partes de unión específicas de ambas moléculas pueden ser parte de un par de unión específico conocido (por ejemplo, biotina, estreptavidina) o pueden resultar de métodos de generación de péptidos tales como los descritos en el presente documento.

Tales derivados conjugados pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. En el caso de moléculas efectoras de proteína (por ejemplo, endotoxina de *Pseudomonas*), tales moléculas pueden expresarse como proteínas de fusión a partir de constructos de ADN correlativos. Pueden prepararse derivados conjugados con radioisótopos, por ejemplo, tal como se describe para el anticuerpo BEXA (Coulter). Pueden prepararse derivados

20 que comprenden agentes citotóxicos o toxinas microbianas, por ejemplo, tal como se describe para el anticuerpo BR96 (Bristol-Myers Squibb). Pueden prepararse moléculas empleadas en sistemas de captura, por ejemplo, tal como se describe por las patentes, solicitudes de patente y publicaciones de NeoRx. Pueden prepararse moléculas empleadas para RIGS y RID, por ejemplo, mediante las patentes, solicitudes de patente y publicaciones de NeoProbe.

25 También se contempla un procedimiento para preparar derivados de conjugación. Las células tumorales, por ejemplo, presentan epítomos no encontrados en sus homólogos normales. Tales epítomos incluyen, por ejemplo, modificaciones postraduccionales diferentes que resultan de su rápida proliferación. Por tanto, un aspecto descrito en el presente documento es un procedimiento que comprende:

a) seleccionar al menos un péptido aleatorizado que se une específicamente a un epítomo diana; y

30 b) preparar un agente farmacológico que comprende (i) al menos un vehículo (dominio Fc preferido), (ii) al menos una secuencia de aminoácidos del péptido o péptidos seleccionados, y (iii) una molécula efectora.

El epítomo diana es preferiblemente un epítomo específico de tumor o un epítomo específico para un organismo patógeno. La molécula efectora puede ser cualquiera de las parejas de conjugación indicadas anteriormente y es preferiblemente un radioisótopo.

35 Variantes.

También se describen variantes en el presente documento. Dentro de las variantes se incluyen variantes de inserción, delección y sustitución. Se entiende que una molécula particular descrita en el presente documento puede contener uno, dos o los tres tipos de variantes. Las variantes de inserción y sustitución pueden contener aminoácidos naturales, aminoácidos no convencionales (tal como se expone más adelante), o ambos.

40 En un ejemplo, se proporcionan variantes de inserción en las que uno o más residuos de aminoácidos, o bien aminoácidos que se producen de manera natural o bien no convencionales, complementan una secuencia de aminoácidos de péptido o peptidocuerpo. Las inserciones pueden ubicarse en cualquiera o en ambos extremos terminales de la proteína, o pueden situarse dentro de regiones internas de la secuencia de aminoácidos del peptidocuerpo. Las variantes de inserción con residuos adicionales en cualquiera o ambos extremos terminales pueden

45 incluir, por ejemplo, proteínas de fusión y proteínas que incluyen etiquetas o marcadores de aminoácidos. Las variantes de inserción incluyen péptidos y peptidocuerpos en los que se añaden uno o más residuos de aminoácidos a la secuencia de aminoácidos del péptido o peptidocuerpo, o fragmento de la misma.

Las variantes también incluyen péptidos y peptidocuerpos maduros en los que se eliminan las secuencias líder o señal, y las proteínas resultantes que tienen residuos amino terminales adicionales, pudiendo ser los aminoácidos naturales o no naturales. Se contemplan moléculas (tales como peptidocuerpos) con un residuo de metionilo adicional en la posición de aminoácido -1 (Met⁻¹-peptidocuerpo), puesto que son agentes de unión específicos con residuos de metionina y lisina adicionales en las posiciones -2 y -1 (Met⁻²-Lys⁻¹). Las variantes que tienen residuos de Met, Met-Lys, Lys adicionales (o uno o más residuos básicos, en general) son particularmente útiles para la producción de proteínas recombinantes en células huésped bacterianas.

También se describen variantes que tienen residuos de aminoácidos adicionales que surgen del uso de sistemas de expresión específicos. Por ejemplo, el uso de vectores comercialmente disponibles que expresan un polipéptido deseado como parte del producto de fusión de glutatión-S-transferasa (GST) proporciona el polipéptido deseado que tiene un residuo de glicina adicional en la posición de aminoácido -1 tras la escisión del componente de GST del polipéptido deseado. También se contemplan variantes que resultan de la expresión en otros sistemas de vector, incluyendo aquellas en las que se incorporan colas de poli-histidina en la secuencia de aminoácidos, generalmente en el extremo carboxilo y/o amino terminal de la secuencia.

Las variantes de inserción también incluyen proteínas de fusión en las que los extremos amino y/o carboxi-terminales del péptido o peptidocuerpo se fusionan a otro polipéptido, a fragmento del mismo o a aminoácidos que generalmente no se reconoce que sean parte de ninguna secuencia proteica específica. Ejemplos de tales proteínas de fusión son polipéptidos inmunogénicos, proteínas con semividas de circulación largas, tales como regiones constantes de inmunoglobulina, proteínas marcadoras, proteínas o polipéptidos que facilitan la purificación del péptido o peptidocuerpo deseado, y secuencias polipeptídicas que potencian la formación de proteínas multiméricas (tales como motivos de cremallera de leucina que son útiles en la formación de dímeros/estabilidad).

Este tipo de variante de inserción generalmente tiene toda o una parte sustancial de la molécula nativa, unida en el extremo N- o C-terminal, a todo o a una parte de un segundo polipéptido. Por ejemplo, las proteínas de fusión normalmente emplean secuencias líder de otras especies para permitir la expresión recombinante de una proteína en un huésped heterólogo. Otra proteína de fusión útil incluye la adición de un dominio inmunológicamente activo, tal como un epítipo de anticuerpo, para facilitar la purificación de la proteína de fusión. La inclusión de un sitio de escisión en o cerca de una unión por fusión facilitará la eliminación del polipéptido extraño tras la purificación. Otras fusiones útiles incluyen la unión de dominios funcionales, tales como sitios activos de enzimas, dominios de glicosilación, señales de direccionamiento celular o regiones transmembrana.

Existen diversos sistemas de expresión de proteínas de fusión comercialmente disponibles que pueden usarse. Sistemas particularmente útiles incluyen, pero no se limitan a, el sistema de glutatión-S-transferasa (GST) (Pharmacia), el sistema de proteína de unión a maltosa (NEB, Beverly, MA), el sistema FLAG (IBI, New Haven, CT) y el sistema 6xHis (Qiagen, Chatsworth, CA). Estos sistemas pueden producir péptidos y/o peptidocuerpos recombinantes que portan sólo un pequeño número de aminoácidos adicionales, que es poco probable que afecten significativamente a la actividad del péptido o peptidocuerpo. Por ejemplo, tanto el sistema FLAG como el sistema 6xHis sólo añaden secuencias cortas, conociéndose que ambos son escasamente antigénicos y que no afectan adversamente al plegamiento de un polipéptido en su conformación nativa. Otra fusión N-terminal que se contempla que es útil es la fusión de un dipéptido Met-Lys en la región N-terminal la proteína o péptidos. Una fusión de este tipo puede producir un aumento beneficioso en la expresión o actividad de la proteína.

Otros sistemas de fusión producen híbridos polipeptídicos en los que es deseable eliminar la pareja de fusión del péptido o peptidocuerpo deseado. En una realización, la pareja de fusión se une al peptidocuerpo recombinante mediante una secuencia de péptidos que contiene una secuencia de reconocimiento específica para una proteasa. Ejemplos de secuencias adecuadas son las reconocidas por la proteasa del virus del grabado del tabaco (Life Technologies, Gaithersburg, MD) o factor Xa (New England Biolabs, Beverly, MA).

También se describen polipéptidos de fusión que comprenden la totalidad o parte del peptidocuerpo o péptido descrito en el presente documento, en combinación con factor tisular truncado (tTF). El tTF es un agente de direccionamiento vascular que consiste en una forma truncada de una proteína de inducción de coagulación humana que actúa como un agente de coagulación de vaso sanguíneo de tumor, tal como se describe en las patentes estadounidenses n.ºs. 5.877.289; 6.004.555; 6.132.729; 6.132.730; 6.156.321; y en la patente europea n.º EP 0988056. La fusión de tTF con el peptidocuerpo anti-Ang-2 o péptido, o fragmentos del mismo facilita el suministro de anti-Ang-2 a células diana.

En otro aspecto, se describen variantes de delección en las que se eliminan uno o más residuos de aminoácidos en un péptido o peptidocuerpo. Las delecciones pueden efectuarse en uno o ambos extremos terminales del peptidocuerpo, o a partir de la eliminación de uno o más residuos dentro de la secuencia de aminoácidos de peptidocuerpo. Las variantes de delección incluyen necesariamente todos los fragmentos de un péptido o peptidocuerpo.

Todavía en otro aspecto, se describen variantes de sustitución de péptidos y peptidocuerpos descritos en el presente documento. Las variantes de sustitución incluyen aquellos péptidos y peptidocuerpos en los que se eliminan uno o más residuos de aminoácidos y se reemplazan con uno o más aminoácidos alternativos, aminoácidos que pueden producirse de manera natural o que pueden producirse de manera no natural. Las variantes de sustitución generan péptidos o peptidocuerpos que son "similares" al péptido o peptidocuerpo original, porque las dos moléculas tienen un determinado porcentaje de aminoácidos que son idénticos. Las variantes de sustitución incluyen sustituciones de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, aminoácidos dentro de un péptido o peptidocuerpo, en las que el número de sustituciones puede ser de hasta el diez por ciento o más, de los aminoácidos del péptido o peptidocuerpo. En un aspecto, las sustituciones pueden ser de naturaleza conservativa, sin embargo, también se describen sustituciones que son también no conservativas y que incluyen también aminoácidos no convencionales.

La identidad y similitud de los péptidos y peptidocuerpos relacionados puede calcularse fácilmente mediante métodos conocidos. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en Computational Molecular Biology. Lesk,

A.M., ed., Oxford University Press, Nueva York (1988); Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, Nueva York (1993); Computer Analysis of Secuencia Data, Parte 1. Griffin, A.M., y Griffin, H.G., eds., Humana Press, Nueva Jersey (1994); Secuencia Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press (1987); Secuencia Analysis Primer, Gribskov, M. y Devereux, J., eds., M. Stockton Press, Nueva York (1991); y Carillo *et al.*, SIAM J. Applied Math., 48:1073 (1988).

Se diseñan métodos preferidos para determinar la relación o identidad en porcentaje de dos péptidos o polipéptidos, o un polipéptido y un péptido, para obtener el mayor apareamiento entre las secuencias sometidas a prueba. Se describen métodos para determinar la identidad en programas informáticos disponibles públicamente. Los métodos mediante programa informático preferidos para determinar la identidad entre dos secuencias incluyen, pero no se limitan a, el paquete de software GCG, incluyendo GAP (Devereux *et al.*, Nucl. Acid. Res., 12:387 (1984); Genetics Computer Group, Universidad de Wisconsin, Madison, WI, BLASTP, BLASTN y FASTA (Altschul *et al.*, J. Mol. Biol., 215:403-410 (1990)). El programa BLASTX está disponible públicamente del National Center for Biotechnology Information (NCBI) y otras fuentes (BLAST Manual, Altschul *et al.* NCB/NLM/NIH Bethesda, MD 20894; Altschul *et al.*, citado anteriormente (1990)). El algoritmo de Smith Waterman bien conocido también puede usarse para determinar la identidad.

Determinados esquemas de alineación para alinear dos secuencias de aminoácidos pueden dar como consecuencia el apareamiento de sólo una región corta de las dos secuencias, y esta pequeña región alineada puede tener una identidad de secuencia muy alta aun cuando no hay relación significativa entre las dos secuencias de longitud completa. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, el método de alineación seleccionado (programa GAP) dará como resultado una alineación que abarca al menos el diez por ciento de la longitud completa del polipéptido diana que está comparándose, es decir, al menos 40 aminoácidos contiguos en los que se están comparando las secuencias de al menos 400 aminoácidos, 30 aminoácidos contiguos en los que se están comparando las secuencias de al menos 300 a aproximadamente 400 aminoácidos, al menos 20 aminoácidos contiguos en los que se están comparando las secuencias de 200 a aproximadamente 300 aminoácidos, y al menos 10 aminoácidos contiguos en los que se están comparando las secuencias de aproximadamente 100 a 200 aminoácidos.

Por ejemplo, usando el algoritmo informático GAP (Genetics Computer Group, Universidad de Wisconsin, Madison, WI), se alinean dos polipéptidos para los que ha de determinarse la identidad de secuencia en porcentaje para el apareamiento óptimo de sus aminoácidos respectivos (el "rango de apareamientos", tal como se determina mediante el algoritmo). En determinadas realizaciones, una penalización por apertura de hueco (que normalmente se calcula como 3X la diagonal promedio; la "diagonal promedio" es el promedio de la diagonal de la matriz de comparación que está usándose; la "diagonal" es la puntuación o número asignado a cada apareamiento de aminoácidos perfecta mediante la matriz de comparación particular) y una penalización por extensión de hueco (que es habitualmente 1/10 veces la penalización por apertura de hueco), así como una matriz de comparación tal como PAM 250 o BLOSUM 62 se usan conjuntamente con el algoritmo. En determinadas realizaciones, también puede usarse una matriz de comparación convencional en el algoritmo (véase Dayhoff *et al.*, Atlas of Protein Sequence and Structure, 5(3)(1978) para la matriz de comparación PAM 250; y Henikoff *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci USA. 89:10915-10919 (1992) para la matriz de comparación BLOSUM 62).

En determinadas realizaciones, los parámetros para una comparación de secuencias de polipéptido incluyen los siguientes:

Algoritmo: Needleman *et al.*, J. Mol. Biol., 48:443-453 (1970);

Matriz de comparación: BLOSUM 62 de Henikoff *et al.*, citado anteriormente (1992);

Penalización de hueco: 12

Penalización por longitud de hueco: 4

Umbral de similitud: 0

El programa GAP puede ser útil con los parámetros anteriores. En determinadas realizaciones, los parámetros mencionados anteriormente son los parámetros por defecto para comparaciones de polipéptidos (junto con ausencia de penalización para huecos de extremo) usando el algoritmo GAP.

En determinadas realizaciones, los parámetros para comparaciones de secuencias de molécula de polinucleótido (en contraposición a una secuencia de aminoácidos) incluyen los siguientes:

Algoritmo: Needleman *et al.*, citado anteriormente (1970);

Matriz de comparación: apareamientos = +10, apareamientos erróneos = 0

Penalización de hueco: 50

Penalización por longitud de hueco: 3

El programa GAP también puede ser útil con los parámetros anteriores. Los parámetros mencionados anteriormente son los parámetros por defecto para comparaciones de moléculas de polinucleótido

Pueden usarse otros algoritmos, penalizaciones por apertura de hueco, penalizaciones por extensión de hueco, matrices de comparación, umbrales de similitud, etc., a modo de ejemplo, incluyendo los explicados en el Manual del Programa, Paquete Wisconsin, versión 9, septiembre de 1997. Las elecciones particulares que han de realizarse resultarán evidentes para los expertos en la técnica y dependerán de la comparación específica que ha de realizarse, tal como ADN con ADN, proteína con proteína, proteína con ADN; y adicionalmente, si la comparación es entre pares de secuencias dados (en cuyo caso se prefiere generalmente GAP o BestFit) o entre una secuencia y una gran base de datos de secuencias (en cuyo caso se prefiere FASTA o BLASTA).

Según se usa en el presente documento, los veinte aminoácidos convencionales y sus abreviaturas siguen el uso convencional. Véase *Immunology-A Synthesis* (2ª edición, E. S. Golub y D.R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland, Mass. (1991)).

Los aminoácidos pueden tener estereoquímica o bien L o bien D (excepto Gly, que no es ni L ni D) y los polipéptidos y las composiciones descritos en el presente documento pueden comprender una combinación de estereoquímicas. Sin embargo, se prefiere la estereoquímica L. También se describen moléculas inversas en las que se invierte la secuencia amino-terminal a carboxi-terminal de los aminoácidos. Por ejemplo, la inversa de una molécula que tiene la secuencia normal $X_1-X_2-X_3$ sería $X_3-X_2-X_1$. También se describen moléculas retro-inversas en las que, como anteriormente, se invierte la secuencia amino-terminal a carboxi-terminal de aminoácidos y los residuos que son normalmente enantiómeros "L" se alteran a la forma de estereoisómero "D".

Los estereoisómeros (por ejemplo, D-aminoácidos) de los veinte aminoácidos convencionales, aminoácidos no naturales tales como aminoácidos α,α -disustituidos, N-alkil-aminoácidos, ácido láctico y otros aminoácidos no convencionales pueden ser también componentes adecuados para los polipéptidos descritos en el presente documento. Los ejemplos de aminoácidos no convencionales incluyen, sin limitación: ácido aminoadípico, beta-alanina, ácido beta-aminopropiónico, ácido aminobutírico, ácido piperidínico, ácido aminocaproico, ácido aminoheptanoico, ácido aminoisobutírico, ácido aminopimélico, ácido diaminobutírico, desmosina, ácido diaminopimélico, ácido diaminopropiónico, N-etilglicina, N-etilaspargina, hidroxilisina, alo-hidroxilisina, hidroxiprolina, isodesmosina, alo-isoleucina, N-metilglicina, sarcosina, N-metilisoleucina, N-metilvalina, norvalina, norleucina, ornitina, 4-hidroxiprolina, γ -carboxiglutamato, ϵ -N,N,N-trimetil-lisina, ϵ -N-acetil-lisina, O-fosfoserina, N-acetilserina, N-formilmetionina, 3-metilhistidina, 5-hidroxilisina, σ -N-metilarginina, y otros aminoácidos similares y aminoácidos (por ejemplo, 4-hidroxiprolina).

De manera similar, a menos que se especifique de otro modo, el extremo izquierdo de las secuencias de polinucleótido monocatenarias es el extremo 5'; el sentido hacia la izquierda de las secuencias de polinucleótido bicatenarias se denomina sentido 5'. El sentido de la adición de 5' a 3' de transcritos de ARN nacientes se denomina sentido de transcripción; las regiones de secuencia en la hebra de ADN que tienen la misma secuencia que el ARN y que están en 5' con respecto al extremo 5' del ARN se denominan "secuencias en el sentido de 5'"; las regiones de secuencia en la hebra de ADN que tienen la misma secuencia que el ARN y que están en 3' con respecto al extremo 3' del transcrito de ARN se denominan "secuencias en el sentido de 3'".

Se apreciará que los residuos de aminoácidos pueden dividirse en clases basándose en sus propiedades de cadena lateral comunes:

1. Hidrófobos neutros: alanina (Ala; A), valina (Val; V), leucina (Leu; L), isoleucina (Ile; I), prolina (Pro; P), triptófano (Trp; W), fenilalanina (Phe; F) y metionina (Met; M).
2. Polares neutros: glicina (Gly; G); serina (Ser; S), treonina (Thr; T), tirosina (Tyr; Y), cisteína (Cys; C), glutamina (Glu; Q), asparagina (Asn; N) y norleucina.
3. Ácidos: ácido aspártico (Asp; D), ácido glutámico (Glu; E);
4. Básicos: Lisina (Lys; K), arginina (Arg; R), histidina (His; H).

Véase Lewin, B., *Genes* V. Oxford University Press (1994), pág.11.

Las sustituciones de aminoácidos conservativas pueden abarcar residuos de aminoácidos no convencionales, que se incorporan normalmente mediante síntesis química de péptidos en lugar de mediante síntesis en sistemas biológicos. Estos incluyen, sin limitación, peptidomiméticos y otras formas revertidas o invertidas de restos de aminoácidos. Las sustituciones no conservativas pueden implicar el intercambio de un miembro de una de estas clases por un miembro de otra clase.

Cuando se realizan tales cambios, según determinadas realizaciones, puede considerarse el índice hidropático de los aminoácidos. A cada aminoácido se le ha asignado un índice hidropático partiendo de la base de sus características de carga e hidrofobicidad. Son: isoleucina (+4,5); valina (+4,2); leucina (+3,8); fenilalanina (+2,8);

cisteína/cistina (+2,5); metionina (+1,9); alanina (+1,8); glicina (-0,4); treonina (-0,7); serina (-0,8); triptófano (-0,9); tirosina (-1,3); prolina (-1,6); histidina (-3,2); glutamato (-3,5); glutamina (-3,5); aspartato (-3,5); asparagina (-3,5); lisina (-3,9); y arginina (-4,5).

Se entiende en la técnica la importancia del índice hidropático del aminoácido en conferir la función biológica interactiva en una proteína. Kyte *et al*, J. Mol. Biol., 157:105-131 (1982). Se sabe que determinados aminoácidos pueden sustituirse por otros aminoácidos que tienen una puntuación o índice hidropático similar y todavía conservar una actividad biológica similar. Cuando se realizan cambios basándose en el índice hidropático, en determinadas realizaciones, se incluye la sustitución de aminoácidos cuyos índices hidropáticos están dentro de ± 2 . En determinadas realizaciones, se incluyen los que están dentro de ± 1 , y en determinadas realizaciones, se incluyen los que están dentro de $\pm 0,5$.

También se entiende en la técnica que puede realizarse eficazmente la sustitución de aminoácidos similares partiendo de la base de la hidrofiliidad, particularmente cuando se pretende que el peptidocuerpo o péptido biológicamente funcional creado de ese modo se use en realizaciones inmunológicas, como en el presente caso. En determinadas realizaciones, la mayor hidrofiliidad promedio local de una proteína, tal como se rige por la hidrofiliidad de sus aminoácidos adyacentes, está correlacionada con su inmunogenicidad y antigenicidad, es decir, con una propiedad biológica de la proteína.

Se han asignado los siguientes valores de hidrofiliidad a estos residuos de aminoácidos: arginina (+3,0); lisina (+3,0); aspartato (+3,0 $\pm$ 1); glutamato (+3,0 $\pm$ 1); serina (+0,3); asparagina (+0,2); glutamina (+0,2); glicina (0); treonina (-0,4); prolina (-0,5 $\pm$ 1); alanina (-0,5); histidina (-0,5); cisteína (-1,0); metionina (-1,3); valina (-1,5); leucina (-1,8); isoleucina (-1,8); tirosina (-2,3); fenilalanina (-2,5) y triptófano (-3,4). Cuando se realizan cambios basándose en valores de hidrofiliidad similares, en determinadas realizaciones, se incluye la sustitución de aminoácidos cuyos valores de hidrofiliidad están dentro de ± 2 , en determinadas realizaciones, se incluyen los que están dentro de ± 1 , y en determinadas realizaciones, se incluyen los que están dentro de $\pm 0,5$. También pueden identificarse epítomos a partir de secuencias primarias de aminoácidos partiendo de la base de la hidrofiliidad. Estas regiones también se denominan "regiones núcleo epitópicas".

Las sustituciones de aminoácidos a modo de ejemplo se exponen en la tabla 10 a continuación.

Tabla 10.

Sustituciones de aminoácido

Residuos originales	Sustituciones a modo de ejemplo	Sustituciones preferidas
Ala	Val, Leu, Ile	Val
Arg	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn	Gln, Glu, Asp	Gln
Asp	Glu, Gln, Asp	Glu
Cys	Ser, Ala	Ser
Gln	Asn, Glu, Asp	Asn
Glu	Asp, Gln, Asn	Asp
Gly	Pro, Ala	Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg

Ile	Leu, Val, Met, Ala; Phe, Norleucina	Leu
Leu	Norleucina, Ile, Val, Met, Ala; Phe,	Ile
Lys	Arg, ácido 1,4-diamino-butírico, Gln, Asn	Arg
Met	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu
Pro	Ala	Gly
Ser	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr	Ser	Ser
Trp	Tyr, Phe	Tyr
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val	Ile, Met, Leu, Ala; Phe, Norleucina	Leu

Un experto en la técnica podrá determinar variantes adecuadas de polipéptidos tal como se explica en el presente documento usando técnicas bien conocidas. En determinadas realizaciones, un experto en la técnica puede identificar zonas adecuadas de la molécula que pueden cambiarse sin destruir la actividad seleccionando como diana regiones que no se cree que sean importantes para la actividad. En determinadas realizaciones, pueden identificarse residuos y partes de las moléculas que se conservan entre péptidos o polipéptidos similares. En determinadas realizaciones, se puede incluso someter zonas importantes para la actividad biológica o para la estructura a sustituciones de aminoácidos conservativas sin destruir la actividad biológica o sin afectar adversamente a la estructura del polipéptido.

Adicionalmente, un experto en la técnica puede revisar estudios de estructura-función que identifican residuos en polipéptidos similares que son importantes para la actividad o la estructura. En vista de una comparación de este tipo, puede predecirse la importancia de residuos de aminoácidos en una proteína que corresponden a residuos de aminoácidos que son importantes para la actividad o la estructura en proteínas similares. Un experto en la técnica puede optar por sustituciones de aminoácidos químicamente similares para tales residuos de aminoácidos que se predice que son importantes.

Un experto en la técnica también puede analizar la estructura tridimensional y la secuencia de aminoácidos en relación con esa estructura en polipéptidos similares. En vista de una información de este tipo, un experto en la técnica puede predecir la alineación de residuos de aminoácidos de un anticuerpo con respecto a su estructura tridimensional. En determinadas realizaciones, un experto en la técnica puede elegir no realizar cambios radicales en residuos de aminoácidos que se predice que están sobre la superficie de la proteína, puesto que tales residuos pueden estar implicados en importantes interacciones con otras moléculas. Además, un experto en la técnica puede generar variantes de prueba que contienen una única sustitución de aminoácido en cada residuo de aminoácido deseado. Las variantes pueden seleccionarse entonces usando ensayos de actividad conocidos para los expertos en la técnica. Tales variantes podrían usarse para reunir información sobre variantes adecuadas. Por ejemplo, si se descubre que un cambio en un residuo de aminoácido particular dio como resultado actividad destruida, reducida de manera no deseada, o no adecuada, pueden evitarse las variantes con un cambio de este tipo. En otras palabras, basándose en la información reunida a partir de tales experimentos de rutina, un experto en la técnica puede determinar fácilmente los aminoácidos en los que deben evitarse sustituciones adicionales o bien solas o bien en combinación con otras mutaciones.

Varias publicaciones científicas se han dedicado a la predicción de la estructura secundaria. Véanse Moulton J., Curr.

Op. in Biotech., 7(4):422-427 (1996), Chou *et al.* Biochemistry, 13(2):222-245 (1974); Chou *et al.*, Biochemistry, 113(2):211-222 (1974); Chou *et al.*, Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol Biol. 47:45-148 (1978); Chou *et al.*, Ann. Rev. Biochem., 47:251-276 y Chou *et al.*, Biophys. J., 26:367-384 (1979). Además, se dispone actualmente de programas informáticos para ayudar a predecir la estructura secundaria. Un método de predicción de la estructura secundaria se basa en la obtención de modelos de homología. Por ejemplo, dos polipéptidos o proteínas que tienen una identidad de secuencia mayor del 30%, o una similitud mayor del 40% a menudo tienen topologías estructurales similares. El reciente crecimiento de la base de datos estructural de proteínas (PDB) ha proporcionado previsibilidad potenciada de la estructura secundaria, incluyendo el número posible de plegamientos dentro de la estructura de un polipéptido o proteína. Véase Holm *et al.*, Nucl. Acid. Res., 27(1): 244-247 (1999). Se ha sugerido (Brenner *et al.*, Curr. Op. Struct. Biol, 7(3): 369-376 (1997)) que hay un número limitado de plegamientos en un polipéptido o proteína dados y que una vez que se ha resuelto un número crítico de estructuras, la predicción estructural se volverá considerablemente más precisa.

Métodos adicionales de predicción de la estructura secundaria incluyen "threading" (diseño por homología remota) (Jones, D., Curr. Opin. Struct. Biol., 7(3):377-87 (1997); Sippl *et al.*, Structure, 4(1):15-19 (1996)), "análisis de perfil" (Bowie *et al.*, Science, 253:164-170 (1991); Gribskov *et al.*, Meth. Enzym., 183:146-159 (1990); Gribskov *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci., 84(13):4355-4358 (1987)), y "unión evolutiva" (véase Holm, citado anteriormente (1999) y Brenner, citado anteriormente (1997)).

En determinadas realizaciones, las variantes de peptidocuerpo incluyen variantes de glicosilación en las que se han añadido uno o más sitios de glicosilación, tales como un sitio de glicosilación unido en N, al peptidocuerpo. Un sitio de glicosilación unido en N se caracteriza por la secuencia: Asn-X-Ser o Asn-X-Thr, en la que el residuo de aminoácido designado como X puede ser cualquier residuo de aminoácido excepto prolina. La sustitución o adición de residuos de aminoácidos para crear esta secuencia proporciona un nuevo sitio potencial para la adición de una cadena de hidrato de carbono unida en N. Alternativamente, las sustituciones que eliminan esta secuencia eliminarán una cadena de hidrato de carbono unida en N. También se proporciona una redistribución de cadenas de hidrato de carbono unidas en N en las que se eliminan uno o más sitios de glicosilación unidos en N (normalmente aquellos que se producen de manera natural) y se crean uno o más nuevos sitios unidos en N.

Los compuestos de la presente invención pueden cambiarse también a nivel del ADN. La secuencia de ADN de cualquier parte del compuesto puede cambiarse a codones más compatibles con la célula huésped elegida. Para *E. coli*, que es la célula huésped preferida, se conocen en la técnica codones optimizados. Los codones pueden sustituirse para eliminar sitios de restricción o para incluir sitios de restricción silenciosos, que pueden ayudar en el procesamiento del ADN en la célula huésped seleccionada. Las secuencias de ADN de péptido, ligador y vehículo pueden modificarse para incluir cualquiera de los cambios de secuencia anteriores. Por tanto, todas las modificaciones, sustituciones, derivatizaciones, etc. comentadas en el presente documento se aplican por igual a todos los aspectos descritos en el presente documento, incluyendo pero sin limitarse a péptidos, dímeros y multímeros de péptidos, ligadores y vehículos.

Maduración por afinidad

Una realización descrita en el presente documento incluye péptidos y peptidocuerpos "madurados por afinidad". Este procedimiento contempla aumentar la afinidad o la bioactividad de los péptidos y peptidocuerpos usando presentación en fago u otras tecnologías de selección. Basándose en una secuencia consenso (que se genera para una colección de péptidos relacionados), pueden generarse bibliotecas de presentación en fago secundarias dirigidas en las que los aminoácidos "núcleo" (determinados a partir de la secuencia consenso) se mantienen constantes o se desvían en frecuencia de aparición. Alternativamente, puede usarse una secuencia peptídica individual para generar una biblioteca de presentación en fago dirigida, desviada. La selección de tales bibliotecas pueden dar péptidos (que pueden convertirse en peptidocuerpos) con unión potenciada a la diana o con bioactividad potenciada.

45 Análogos no peptídicos/Miméticos de proteínas

Además, también se contemplan análogos no peptídicos de péptidos que proporcionan una estructura estabilizada o biodegradación reducida. Pueden prepararse análogos de péptidos miméticos basándose en un péptido inhibidor seleccionado mediante la sustitución de uno o más residuos por restos no peptídicos. Preferiblemente, los restos no peptídicos permiten que el péptido conserve su conformación natural, o estabilizar una conformación preferida, por ejemplo, bioactiva, que conserva la capacidad para reconocer y unirse a Ang-2. En un aspecto, el análogo/mimético resultante muestra afinidad de unión aumentada por Ang-2. Un ejemplo de métodos para la preparación de análogos miméticos no peptídicos de péptidos se describe en Nachman *et al.*, Regul. Pept. 57:359-370 (1995). Si se desea, los péptidos pueden modificarse, por ejemplo, mediante glicosilación, amidación, carboxilación o fosforilación, o mediante la creación de sales de adición de ácido, amidas, ésteres, en particular ésteres C-terminales y derivados de N-acilo de los péptidos. Los peptidocuerpos también pueden modificarse para crear derivados de péptidos formando complejos covalentes o no covalentes con otros restos. Los complejos unidos covalentemente pueden prepararse mediante la unión de restos químicos a grupos funcionales en las cadenas laterales de aminoácidos que comprenden los peptidocuerpos, o en el extremo N- o C-terminal.

En particular, se prevé que los péptidos pueden conjugarse con un grupo indicador, incluyendo, pero sin limitarse a,

un radiomarcador, un marcador fluorescente, una enzima (por ejemplo, que cataliza una reacción colorimétrica o fluorométrica), un sustrato, una matriz sólida o un portador (por ejemplo, biotina o avidina). Por consiguiente, se describe una molécula que comprende una molécula de peptidocuerpo, en la que la molécula comprende preferiblemente además un grupo indicador seleccionado del grupo que consiste en un radiomarcador, un marcador fluorescente, una enzima, un sustrato, una matriz sólida y un portador. Tales marcadores se conocen bien por los expertos en la técnica, por ejemplo, se contemplan particularmente los marcadores de biotina. El uso de tales marcadores se conoce bien por los expertos en la técnica y se describe en, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 3.817.837; 3.850.752; 3.996.345; y 4.277.437. Otros marcadores que serán útiles incluyen pero no se limitan a marcadores radioactivos, marcadores fluorescentes y marcadores quimioluminiscentes. Las patentes estadounidenses acerca del uso de tales marcadores incluyen, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 3.817.837; 3.850.752; 3.939.350; y 3.996.345. Cualquiera de los peptidocuerpos descritos puede comprender uno, dos, o más de cualquiera de estos marcadores.

Métodos de preparación

Los compuestos de esta invención pueden obtenerse en buena parte en células huésped transformadas usando técnicas de ADN recombinante. Para hacer esto, se prepara una molécula de ADN recombinante que codifica para el péptido. Los métodos de preparación de tales moléculas de ADN se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, podrían cortarse secuencias que codifican para los péptidos del ADN usando enzimas de restricción adecuadas. Alternativamente, la molécula de ADN podría sintetizarse usando técnicas de síntesis química, tales como el método de fosforamidato. Además, podría usarse una combinación de estas técnicas.

La invención también incluye un vector que puede expresar los péptidos en un huésped apropiado. El vector comprende la molécula de ADN que codifica para los péptidos unida operativamente a secuencias de control de la expresión adecuadas. Los métodos para efectuar esta unión operativa, o bien antes o bien después de que la molécula de ADN se inserte en el vector, son bien conocidos. Las secuencias de control de la expresión incluyen promotores, activadores, potenciadores, operadores, sitios de unión a ribosomas, señales de inicio, señales de terminación, señales de tapado, señales de poliadenilación y otras señales implicadas en el control de la transcripción o la traducción.

El vector resultante que tiene la molécula de ADN en el mismo se usa para transformar un huésped apropiado. Esta transformación puede realizarse usando métodos bien conocidos en la técnica.

Puede usarse cualquiera de un gran número de células huésped bien conocidas y disponibles en la práctica de esta invención. La selección de un huésped particular depende de varios factores reconocidos en la técnica. Estos incluyen, por ejemplo, la compatibilidad con el vector de expresión elegido, la toxicidad de los péptidos codificados por la molécula de ADN, la tasa de transformación, la facilidad de recuperación de los péptidos, las características de expresión, la bioseguridad y los costes. Debe encontrarse un equilibrio de estos factores con la comprensión de que no todos los huéspedes pueden ser igualmente eficaces para la expresión de una secuencia de ADN particular. Dentro de estas directrices generales, los huéspedes microbianos útiles incluyen bacterias (tales como *E. coli* sp.), levaduras (tales como *Saccharomyces* sp.) y otros hongos, insectos, plantas, células de mamífero (incluyendo ser humano) en cultivo, u otros huéspedes conocidos en la técnica.

A continuación, la célula huésped transformada se cultiva y se purifica. Pueden cultivarse células huésped en condiciones de fermentación convencionales de modo que se expresen los compuestos deseados. Tales condiciones de fermentación se conocen bien en la técnica. Finalmente, los péptidos se purifican del cultivo mediante métodos bien conocidos en la técnica.

Los compuestos también pueden obtenerse mediante métodos sintéticos. Por ejemplo, pueden usarse técnicas de síntesis en fase sólida. Las técnicas adecuadas se conocen bien en la técnica, y incluyen aquellas descritas en Merrifield (1973), Chem. Polypeptides, págs. 335-61 (Katsoyannis y Panayotis eds.); Merrifield (1973), Chem. Polypeptides, págs. 335-61 (Katsoyannis y Panayotis eds.); Merrifield (1963), J. Am. Chem. Soc. 85: 2149; Davis *et al.* (1985), Biochem. Intl. 10: 394-414; Stewart y Young (1969), Solid Phase Peptide Synthesis: patente estadounidense n.º 3.941.763; Finn *et al.* (1976), The Proteins (3ª ed.) 2: 105-253; y Erickson *et al.* (1976), The Proteins (3ª ed.) 2: 257-527. La síntesis en fase sólida es la técnica preferida de obtención de péptidos individuales puesto que es el método más rentable de obtener péptidos pequeños.

Los compuestos que contienen péptidos derivatizados, o que contienen grupos no peptídicos pueden sintetizarse mediante técnicas de química orgánica bien conocidas.

Usos de los compuestos

En general. Los compuestos de esta invención tienen actividad farmacológica que resulta de su capacidad para unirse a proteínas de interés como agonistas, miméticos o antagonistas de los ligandos nativos de tales proteínas de interés. A modo de ejemplo, la utilidad de una variedad de compuestos específicos se muestra en la tabla 2. La actividad de estos compuestos puede medirse mediante ensayos conocidos en la técnica. Para los compuestos miméticos de TPO y miméticos de EPO, se describen además ensayos *in vivo* en la sección de ejemplos en el

presente documento.

Además de los usos terapéuticos, los compuestos de la presente invención son útiles en diagnosticar enfermedades caracterizadas por la disfunción de su proteína asociada de interés. En una realización, se describe un método de detección en una muestra biológica de una proteína de interés (por ejemplo, un receptor) que puede activarse, que comprende las etapas de: (a) poner en contacto la muestra con un compuesto de esta invención; y (b) detectar la activación de la proteína de interés mediante el compuesto. Las muestras biológicas incluyen muestras de tejido, células intactas o extractos de los mismos. Los compuestos de esta invención pueden usarse como parte de un kit para detectar la presencia de sus proteínas de interés asociadas en una muestra biológica. Tales kits emplean los compuestos de la invención que tienen un marcador unido para permitir la detección. Los compuestos son útiles para identificar proteínas de interés normales o anómalas. Para los compuestos miméticos de EPO, por ejemplo, la presencia de una proteína de interés anómala en una muestra biológica puede ser indicativa de trastornos tales como anemia de Diamond Blackfan, en la que se cree que el receptor de EPO es disfuncional.

Usos terapéuticos de moléculas miméticas de EPO

Los compuestos miméticos de EPO descritos en el presente documento son útiles para tratar trastornos caracterizados por bajos niveles de glóbulos rojos. Se describen en el presente documento métodos de modulación de la actividad endógena de un receptor de EPO en un mamífero, preferiblemente métodos de aumento de la actividad de un receptor de EPO. En general, cualquier estado que pueda tratarse mediante eritropoyetina, tal como anemia, también puede tratarse por los compuestos miméticos de EPO de la invención. Estos compuestos se administran en una cantidad y vía de administración que es apropiada para la naturaleza y gravedad del estado que está tratándose y puede determinarse por un experto en la técnica. Preferiblemente, la administración es mediante inyección, ya sea subcutánea, intramuscular o intravenosa.

Usos terapéuticos de compuestos miméticos de TPO

Para los compuestos miméticos de TPO, pueden utilizarse ensayos convencionales tales como los descritos en el documento WO95/26746 titulado "Compositions and Methods for Stimulating Megakaryocyte Growth and Differentiation". También aparecen ensayos *in vivo* en los ejemplos a continuación en el presente documento.

Los estados que van a tratarse son generalmente los que implican una deficiencia de megacariocitos/plaquetas existente o una deficiencia de megacariocitos/plaquetas esperada (por ejemplo, debido a cirugía programada o donación de plaquetas). Tales estados serán habitualmente el resultado de una deficiencia (temporal o permanente) del ligando Mpl *in vivo*. El término genérico para la deficiencia de plaquetas es trombocitopenia y, por tanto, los métodos y las composiciones descritos en el presente documento están generalmente disponibles para tratar la trombocitopenia en pacientes con necesidad de los mismos.

La trombocitopenia (deficiencia de plaquetas) puede estar presente por diversas razones, incluyendo quimioterapia y otra terapia con una variedad de fármacos, terapia de radiación, cirugía, pérdida de sangre accidental y otros estados patológicos específicos. Estados patológicos específicos a modo de ejemplo que implican trombocitopenia y que pueden tratarse son: anemia aplásica, trombocitopenia idiopática, tumores metastáticos que dan como resultado trombocitopenia, lupus sistémico eritematoso, esplenomegalia, síndrome de Fanconi, deficiencia de vitamina B12, deficiencia de ácido fólico, anomalía de May-Hegglin, síndrome de Wiskott-Aldrich y hemoglobinuria nocturna paroxística. Además, determinados tratamientos para el SIDA dan como resultado trombocitopenia (por ejemplo, AZT). Determinados trastornos de cicatrización de heridas también podrían beneficiarse de un aumento en el número de plaquetas.

Con respecto a las deficiencias de plaquetas previstas, por ejemplo, debido a cirugía futura, podría administrarse un compuesto de la presente invención de varios días a varias horas antes de la necesidad de plaquetas. Con respecto a situaciones agudas, por ejemplo, pérdida de sangre accidental y masiva, podría administrarse un compuesto de esta invención junto con sangre o plaquetas purificadas.

Los compuestos miméticos de TPO descritos en el presente documento también pueden ser útiles en la estimulación de determinados tipos celulares distintos a megacariocitos si se encuentra que tales células expresan el receptor de Mpl. Los estados asociados con tales células que expresan el receptor de Mpl, que son responsables de la estimulación por el ligando Mpl, también se describen en el presente documento.

Los compuestos miméticos de TPO descritos en el presente documento pueden usarse en cualquier situación en la que se desee la producción de plaquetas o células precursoras de plaquetas, o en la que se desee la estimulación del receptor de c-Mpl. Por tanto, por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar cualquier estado en un mamífero en el que exista una necesidad de plaquetas, megacariocitos, y similares. Tales estados se describen en detalle en las siguientes fuentes a modo de ejemplo: documentos WO95/26746; WO95/21919; WO95/18858; WO95/21920.

Los compuestos miméticos de TPO descritos en el presente documento también pueden ser útiles para mantener la viabilidad o la vida en almacenamiento de plaquetas y/o megacariocitos y células relacionadas. Por consiguiente,

podrían ser útiles para incluir una cantidad eficaz de uno o más de tales compuestos en una composición que contiene tales células.

Usos terapéuticos de moléculas de unión a Ang-2

- 5 Pueden usarse agentes que modulan la actividad de unión a Ang-2, u otra actividad celular, en combinación con otros agentes terapéuticos para potenciar sus efectos terapéuticos o para disminuir posibles efectos secundarios.

En un aspecto, se describen en el presente documento reactivos y métodos útiles para tratar enfermedades y estados caracterizados por niveles indeseables o aberrantes de actividad de Ang-2 en una célula. Estas enfermedades incluyen cánceres y otros estados hiperproliferativos, tales como hiperplasia, psoriasis, dermatitis de contacto, trastornos inmunológicos y esterilidad.

- 10 También se describen en el presente documento métodos para tratar el cáncer en un animal, incluyendo seres humanos, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un agente de unión específico, tal como un peptidocuerpo, que inhibe o disminuye la actividad de Ang-2. Se describen además métodos para inhibir el crecimiento de células cancerosas, incluyendo procesos de proliferación celular, capacidad de invasión y metástasis en sistemas biológicos. Los métodos incluyen el uso de un compuesto de la invención como un inhibidor del crecimiento de
- 15 células cancerosas. Preferiblemente, los métodos se emplean para inhibir o reducir el crecimiento de células cancerosas, la capacidad de invasión, la metástasis o la incidencia tumoral en animales vivos, tales como mamíferos. Los métodos descritos en el presente documento también son fácilmente adaptables para su uso en sistemas de ensayo, por ejemplo, someter a ensayo el crecimiento de células cancerosas y las propiedades de las mismas, así como identificar los compuestos que afectan al crecimiento celular del cáncer.
- 20 Los cánceres que pueden tratarse mediante los métodos descritos en el presente documento se producen preferiblemente en mamíferos. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, seres humanos y otros primates, así como mascotas o animales de compañía tales como perros y gatos, animales de laboratorio tales como ratas, ratones y conejos, y animales de granja tales como caballos, cerdos, ovejas y ganado.

- 25 Los tumores o neoplasmas incluyen crecimientos de células tisulares en los que la multiplicación de las células es no controlada y progresiva. Algunos de tales crecimientos son benignos, pero otros se denominan malignos y pueden conducir a la muerte del organismo. Los cánceres o neoplasmas malignos se distinguen de los crecimientos benignos en que, además de mostrar proliferación celular agresiva, pueden invadir tejidos circundantes y metastatizar. Además, los neoplasmas malignos se caracterizan porque muestran una pérdida mayor de diferenciación (mayor dediferenciación) y de su organización unos en relación con los otros y sus tejidos circundantes. Esta propiedad también se denomina "anaplasia".
- 30

- Los neoplasmas que pueden tratarse también incluyen tumores sólidos, es decir, carcinomas y sarcomas. Los carcinomas incluyen aquellos neoplasmas malignos derivados de células epiteliales que se infiltran (invaden) en los tejidos circundantes y dan lugar a metástasis. Los adenocarcinomas son carcinomas derivados de tejido glandular, o que forman estructuras glandulares reconocibles. Otra amplia categoría de cánceres incluye sarcomas, que son tumores cuyas células están embebidas en una sustancia fibrilar u homogénea como tejido conjuntivo embrionario. La invención también describe el tratamiento de cánceres de los sistemas mieloide o linfoide, incluyendo leucemias, linfomas y otros cánceres que normalmente no están presentes como masa tumoral, sino que están distribuidos en los sistemas vascular o linforreticular.
- 35

- Las moléculas de unión a ang-2 descritas en el presente documento son por tanto útiles para el tratamiento de una amplia variedad de cánceres, incluyendo tumores sólidos y leucemias. Los tipos de cáncer o células tumorales susceptibles del tratamiento incluyen, por ejemplo, tumor productor de ACTH; leucemia linfocítica aguda; leucemia no linfocítica aguda; adenoma; cáncer de la corteza suprarrenal; adenocarcinoma de mama, próstata y colon; ameloblastoma; apudoma; cáncer de vejiga; cáncer de cerebro; branquioma; cáncer de mama; todas las formas de carcinoma broncogénico de pulmón; enfermedad cardíaca carcinoide; carcinoma (por ejemplo, de Walker, de células basales, basoescamoso, de Brown-Pearce, ductal, tumor de Ehrlich, de Krebs 2, de células de Merkel, mucinoso, de pulmón de células no pequeñas, de células en avena, papilar, escirroso, bronquiolar, broncogénico, de células escamosas y de células de transición); síndrome carcinoide maligno; carcinoma de células pequeñas de pulmón inoproliferativo; cementoma; cáncer de cuello uterino; condroblastoma; condroma; condrosarcoma; coristoma; leucemia linfocítica crónica; leucemia mielocítica crónica, cáncer colorrectal; cordoma; craneofaringioma; linfoma cutáneo de células T; disgerminoma; cáncer endometrial; cáncer esofágico; sarcoma de Ewing; fibroma; fibrosarcoma; cáncer de vesícula; tumores de células gigantes; glioma; leucemia de células pilosas; hamartoma; cáncer de cabeza y cuello; hepatoma; trastornos histiocíticos; histiocitosis; linfoma de Hodgkin; sarcoma de Kaposi; cáncer de riñón; lipoma; liposarcoma; cáncer de hígado; cáncer de pulmón (de células pequeñas y no pequeñas); efusión peritoneal maligna; efusión pleural maligna; melanoma; mesenquimoma; mesonefoma; mesotelioma; mieloma múltiple; miosarcoma; mixoma; mixosarcoma; neuroblastoma; linfoma no Hodgkin; odontoma; osteoma; osteosarcoma; cáncer de ovario; cáncer (de células germinales); cáncer pancreático; papiloma; cáncer de pene; plasmacitoma; cáncer de próstata; reticuloendoteliosis; retinoblastoma; cáncer de piel; sarcoma de tejidos blandos; carcinomas de células escamosas; cáncer de estómago; teratoma; cáncer testicular; timoma; cáncer de tiroides, neoplasmas trofoblásticos; cáncer uterino; cáncer vaginal; cáncer de la vulva; tumor de Wilms.
- 40
- 45
- 50
- 55

Además, también pueden tratarse los siguientes tipos de cánceres: colangioma; colesteatoma; ciclindroma; cistadenocarcinoma; cistadenoma; tumor de células granulosas; ginandroblastoma; hidradenoma; tumor de células de los islotes; tumor de células de Leydig; tumor de células de Sertoli; tumor de células de la teca; leiomioma; leiomiosarcoma; mioblastoma; mioma; miosarcoma; rabiomioma; rabiomiosarcoma; ependioma; ganglioneuroma; glioma; meduloblastoma; meningioma; neurilemoma; neuroblastoma; neuroepitelioma; neurofibroma; neuroma; paraganglioma; paraganglioma de células no cromafinas; angioqueratoma; hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia; angioma esclerosante; angiomatosis; glomangioma; hemangioendotelioma; hemangioma; hemangiopericitoma; hemangiosarcoma; linfangioma; linfangiomioma; linfangiosarcoma; pinealoma; carcinosarcoma; condrosarcoma; cistosa sarcoma filodes; fibrosarcoma; hemangiosarcoma; leiomiosarcoma; leucosarcoma; liposarcoma; linfangiosarcoma; miosarcoma; mixosarcoma; carcinoma de ovario; rabiomiosarcoma; sarcoma; neoplasmas; neurofibromatosis; y displasia de cuello uterino.

Usos terapéuticos de moléculas de unión a NGF

Las moléculas de unión a NGF pueden usarse en la prevención o el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con el NGF. Tales indicaciones incluyen pero no se limitan a dolor (incluyendo, pero sin limitarse a, dolor inflamatorio e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor neuropático e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido de manera simpática, síndromes de desaferenciación, dolor agudo, cefalea tensional, migraña, dolor dental, dolor producido por traumatismo, dolor quirúrgico, dolor que resulta de amputación o absceso, causalgia, enfermedades desmielinizantes y neuralgia del trigémino). Los péptidos y péptidos modificados de la invención tienen valor terapéutico para la prevención o el tratamiento de otras enfermedades asociadas al NGF como agente causante, incluyendo, pero sin limitarse a, asma, incontinencia imperiosa (es decir, vejiga hiperactiva), psoriasis, cáncer (especialmente, cáncer pancreático y melanoma), alcoholismo crónico, accidente cerebrovascular, síndrome de dolor talámico, diabetes, síndrome de inmunodeficiencia adquirida ("SIDA"), toxinas y quimioterapia, cefalea general, migraña, cefalea, cefalea en racimos, síndromes vasculares y no vasculares mixtos, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, lupus, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, enfermedades inflamatorias oculares, trastornos de vejiga inflamatorios o inestables, psoriasis, dolencias cutáneas con componentes inflamatorios, quemaduras solares, carditis, dermatitis, miositis, neuritis, enfermedades vasculares del colágeno, estados inflamatorios crónicos, asma, daño o disfunción del tejido epitelial; herpes simple; alteraciones de la motilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, reacciones cutáneas alérgicas, prurito, vitíligo, trastornos gastrointestinales generales, colitis, ulceración gástrica, úlceras duodenales, rinitis vasomotora o alérgica, o trastornos bronquiales.

Usos terapéuticos de moléculas de unión a miostatina

Los agentes de unión a miostatina descritos en el presente documento se unen a miostatina y bloquean o inhiben la señalización de miostatina dentro de las células seleccionadas como diana. Se describen en el presente documento métodos y reactivos para reducir la cantidad o actividad de miostatina en un animal mediante la administración de una dosificación eficaz de uno o más agentes de unión a miostatina al animal. En un aspecto, se describen los métodos y reactivos para tratar trastornos relacionados con miostatina en un animal que comprende administrar una dosificación eficaz de uno o más agentes de unión al animal. Estos trastornos relacionados con miostatina incluyen pero no se limitan a diversas formas de atrofia muscular progresiva, así como trastornos metabólicos tales como diabetes y trastornos relacionados, y enfermedades degenerativas óseas tales como osteoporosis.

Tal como se muestra en el ejemplo 8 del documento U.S. con n.º de serie 10/742.379, los peptidocuerpos a modo de ejemplo aumentan espectacularmente la masa muscular magra en el modelo de ratón CDI nu/nu. Esta actividad *in vivo* se correlaciona con la unión *in vitro* y la actividad inhibidora descrita más adelante para los mismos peptidocuerpos.

Los trastornos de atrofia muscular progresiva incluyen distrofias tales como distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular progresiva, distrofia muscular de tipo Becker, distrofia muscular de Dejerine-Landouzy, distrofia muscular de Erb y distrofia muscular neuroaxonal infantil. Por ejemplo, el bloqueo de la miostatina a través del uso de anticuerpos *in vivo* mejoró el fenotipo distrófico del modelo de ratón mdx de distrofia muscular de Duchenne (Bogdanovich *et al.* (2002), Nature 420: 28). El uso de un peptidocuerpo a modo de ejemplo aumenta la masa muscular magra y aumenta la razón de músculo magro con respecto a grasa en modelos de ratón mdx tal como se describe en el ejemplo 9 más adelante.

Trastornos de atrofia muscular progresiva adicionales surgen de enfermedad crónica tal como esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, cáncer, SIDA, insuficiencia renal y artritis reumatoide. Por ejemplo, se indujeron caquexia o atrofia muscular progresiva y pérdida de peso corporal en ratones desnudos atímicos mediante la administración sistémica de miostatina (Zimmers *et al.*, citado anteriormente). En otro ejemplo, se encontró que las concentraciones séricas e intramusculares de miostatina-proteína inmunorreactiva estaban aumentadas en hombres que mostraban atrofia muscular progresiva relacionada con SIDA y estaban inversamente relacionadas con masa libre de grasa (Gonzalez-Cadavid *et al.* (1998), PNAS USA 95: 14938-14943). Estados adicionales que dan como resultado atrofia muscular progresiva pueden surgir de la inactividad debida a incapacidad

tal como confinamiento en una silla de ruedas, reposo en cama prolongado debido a accidente cerebrovascular, enfermedad, fractura ósea o traumatismo, y atrofia muscular en un entorno de microgravedad (vuelo espacial). Por ejemplo, se encontró que la proteína inmunorreactiva miostatina plasmática aumentaba tras reposo en cama prolongado (Zachwieja *et al.* J Gravit Physiol. 6(2): 11 (1999). También se encontró que los músculos de ratas expuestas a un entorno de microgravedad durante un vuelo de lanzadera espacial expresaban una cantidad aumentada de miostatina en comparación con los músculos de ratas que no se expusieron (Lalani *et al.* (2000), J. Endocrin. 167(3):417-28).

Además aumentos relacionados con la edad en razones de grasa respecto a músculo y atrofia muscular relacionada con la edad parecen estar relacionados con la miostatina. Por ejemplo, la proteína inmunorreactiva a miostatina sérica promedio aumentó con la edad en grupos de hombres y mujeres jóvenes (19-35 años), de mediana edad (36-75 años) y ancianos (76-92 años), mientras que masa libre de grasa y la masa muscular promedio disminuyeron con la edad en estos grupos (Yarasheski *et al.* J Nutr Aging 6(5):343-8 (2002)). También se ha demostrado que la desactivación del gen de miostatina en ratones aumentó la miogénesis y disminuyó a adipogénesis (Lin *et al.* (2002), Biochem Biophys Res Commun 291(3):701-6, dando como resultado adultos con masa muscular aumentada y secreción de leptina y acumulación de grasa disminuidas. Las moléculas a modo de ejemplo mejoran la razón de masa de músculo magro con respecto a grasa en ratones mdx ancianos tal como se muestra más adelante.

Además ahora se ha encontrado que la miostatina se expresa a bajos niveles en el músculo cardíaco y que la expresión está regulada por incremento por cardiomiocitos tras un infarto (Sharma *et al.* (1999), J Cell Physiol. 180(1): 1-9). Por tanto, la reducción de los niveles de miostatina en el músculo cardíaco puede mejorar la recuperación del músculo cardíaco tras un infarto.

La miostatina también parece influir en trastornos metabólicos incluyendo diabetes tipo 2, diabetes mellitus no insulino dependiente, hiperglucemia y obesidad. Por ejemplo, se ha demostrado que la falta de miostatina mejora los fenotipos obeso y diabético de dos modelos de ratón (Yen *et al.* citado anteriormente). Además, el aumento de la masa muscular mediante la reducción de los niveles de miostatina puede mejorar la resistencia ósea y reducir la osteoporosis y otros trastornos óseos degenerativos. Se ha encontrado, por ejemplo, que ratones deficientes en miostatina mostraron contenido mineral y densidad aumentados del húmero de ratón y contenido mineral aumentado tanto del hueso trabecular como del cortical en las regiones en que se unen los músculos, así como masa muscular aumentada (Hamrick *et al.* (2002), Calcif Tissue Int 71(1): 63-8). En la presente invención, un peptidocuerpo a modo de ejemplo aumenta la razón de masa muscular magra con respecto a grasa en modelos de ratón mdx tal como se muestra más adelante.

También se describen en el presente documento métodos y reactivos para aumentar la masa muscular en animales para el consumo mediante la administración de una dosificación eficaz del agente de unión a miostatina al animal. Puesto que el polipéptido de miostatina C-terminal maduro es idéntico en todas las especies sometidas a prueba, se esperaría que los agentes de unión a miostatina fueran eficaces para aumentar la masa muscular y reducir la grasa en cualquier especie importante desde el punto de vista agrícola incluyendo ganado, pollos, pavos y cerdos.

Las moléculas de unión a miostatina descritas en el presente documento pueden usarse solas o en combinación con otros agentes terapéuticos para potenciar sus efectos terapéuticos o para disminuir posibles efectos secundarios. Las moléculas descritas en el presente documento poseen una o más combinaciones deseables pero inesperadas de propiedades para mejorar el valor terapéutico de los agentes. Estas propiedades incluyen actividad aumentada, solubilidad aumentada, degradación reducida, semivida aumentada, toxicidad reducida e inmunogenicidad reducida. Por tanto, las moléculas descritas en el presente documento son útiles para regímenes de tratamiento prolongados. Además, las propiedades de hidrofiliicidad e hidrofobicidad de los compuestos descritos en el presente documento están bien equilibradas, potenciando de ese modo su utilidad tanto para usos *in vitro* como especialmente *in vivo*. Específicamente, los compuestos descritos en el presente documento tienen un grado apropiado de solubilidad en medios acuosos que permite la absorción y la biodisponibilidad en el organismo, mientras que también tienen un grado de solubilidad en lípidos que permite que los compuestos atraviesen la membrana celular hasta un posible sitio de acción, tal como una masa muscular particular.

Las moléculas de unión a miostatina descritas en el presente documento son útiles para tratar a un "sujeto" o cualquier animal, incluyendo seres humanos, cuando se administran en dosificaciones eficaces en una composición adecuada.

Además, las moléculas de unión a miostatina descritas en el presente documento son útiles para detectar y cuantificar la miostatina en varios ensayos. Estos ensayos se describen en detalle en el documento U.S. con n.º de serie 10/742.379.

En general, las moléculas de unión a miostatina descritas en el presente documento son útiles como agentes de captura para unirse a e inmovilizar la miostatina en una variedad de ensayos, similares a los descritos, por ejemplo, en Asai, ed., Methods in Cell Biology, 37, Antibodies in Cell Biology, Academic Press, Inc., Nueva York (1993). La molécula de unión a miostatina puede marcarse de alguna forma o puede reaccionar con una tercera molécula tal como un anticuerpo anti-molécula de unión que está marcado para permitir que se detecte y cuantifique la miostatina. Por ejemplo, una molécula de unión a miostatina o una tercera molécula pueden modificarse con un

resto detectable, tal como biotina, que entonces puede unirse mediante una cuarta molécula, tal como estreptavidina marcada con enzima u otras proteínas. (Akerstrom (1985), J Immunol 135:2589; Chaubert (1997), Mod Pathol 10:585).

En la totalidad de cualquier ensayo particular, pueden requerirse etapas de incubación y/o lavado tras cada combinación de reactivos. Las etapas de incubación pueden variar desde aproximadamente 5 segundos hasta varias horas, preferiblemente desde aproximadamente 5 minutos hasta aproximadamente 24 horas. Sin embargo, el tiempo de incubación dependerá del formato del ensayo, del volumen de disolución, de las concentraciones, y similares. Habitualmente, los ensayos se llevarán a cabo a temperatura ambiente, aunque pueden realizarse en un intervalo de temperaturas.

Usos terapéuticos de moléculas de unión a BAFF. Las moléculas de unión a BAFF descritas en el presente documento pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias mediadas por células B. En particular, pueden ser útiles en el tratamiento, la prevención, la mejora, el diagnóstico o el pronóstico de lupus, incluyendo lupus sistémico eritematoso (SLE), y enfermedades y estados asociados con lupus. Otras indicaciones preferidas incluyen cánceres mediados por células B, incluyendo linfoma de células B.

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden usarse para tratar estados inflamatorios de las articulaciones. Los estados inflamatorios de una articulación son enfermedades articulares crónicas que afectan e incapacitan, en diversos grados, a millones de personas en todo el mundo. La artritis reumatoide es una enfermedad de articulaciones articulares en las que el cartílago y el hueso se erosionan lentamente por un tejido conjuntivo invasivo, proliferativo denominado panículo adiposo, que se deriva de la membrana sinovial. La enfermedad puede implicar estructuras peri-articulares tales como la bolsa, vainas tendinosas y tendones así como tejidos extra-articulares tales como la hipodermis, el sistema cardiovascular, los pulmones, el bazo, los ganglios linfáticos, los músculos esqueléticos, el sistema nervioso (central y periférico) y los ojos (Silberberg (1985), Anderson's Pathology, Kissane (ed.), II:1828). La osteoartritis es una enfermedad común de las articulaciones caracterizada por cambios degenerativos en el cartílago articular y por la proliferación reactiva de hueso y cartílago alrededor de la articulación. La osteoartritis es un proceso activo mediado por células que puede resultar de la respuesta inapropiada de los condrocitos a estímulos catabólicos y anabólicos. Según se ha notificado se producen cambios en algunas moléculas de la matriz del cartílago articular en la osteoartritis temprana (Thonar *et al.* (1993), Rheumatic disease clinics of North America, Moskowitz (ed.), 19:635-657 y Shinmei *et al.* (1992), Arthritis Rheum., 35:1304-1308). Se cree que TALL-1, TALL-1R y moduladores de los mismos son útiles en el tratamiento de estos y otros estados relacionados.

Las moléculas de unión a BAFF también pueden ser útiles en el tratamiento de varias enfermedades y trastornos adicionales, incluyendo pancreatitis aguda; ALS; enfermedad de Alzheimer; asma; aterosclerosis; anemia hemolítica autoinmunitaria; cáncer, particularmente cánceres relacionados con células B; caquexia/anorexia; síndrome de fatiga crónica; cirrosis (por ejemplo, cirrosis biliar primaria); diabetes (por ejemplo, diabetes por insulina); fiebre; glomerulonefritis, incluyendo glomerulonefritis por IgA y glomerulonefritis primaria; síndrome de Goodpasture; síndrome de Guillain-Barre; enfermedad de injerto contra huésped; tiroiditis de Hashimoto; choque hemorrágico; hiperalgia; enfermedad inflamatoria del intestino; estados inflamatorios de una articulación, incluyendo osteoartritis, artritis psoriásica y artritis reumatoide; estados inflamatorios que resultan de esfuerzo, esguince, daño en el cartílago, traumatismo, cirugía ortopédica, infección u otros procesos patológicos; diabetes mellitus insulino dependiente, lesión isquémica, incluyendo isquemia cerebral (por ejemplo, lesión cerebral como resultado de traumatismo, epilepsia, hemorragia o accidente cerebrovascular, pudiendo conducir cada uno de ellos a neurodegeneración); problemas de aprendizaje; enfermedades pulmonares (por ejemplo, ARDS); lupus, particularmente lupus sistémico eritematoso (SLE); mieloma múltiple; esclerosis múltiple; miastenia grave; leucemias mielógenas (por ejemplo, AML y CML) y otras leucemias; miopatías (por ejemplo, metabolismo proteico muscular, esp. en sepsis); neurotoxicidad (por ejemplo, inducida por VIH); osteoporosis; dolor; enfermedad de Parkinson; pénfigo; polimiositis/dermatomiositis; inflamación pulmonar, incluyendo inflamación pulmonar autoinmunitaria; parto pretérmino; psoriasis; enfermedad de Reiter; lesión por reperfusión; choque séptico; efectos secundarios a partir de terapia por radiación; síndrome de Sjogren; alteración del sueño; enfermedad de articulación tempomandibular; trombocitopenia, incluyendo trombocitopenia idiopática y trombocitopenia neonatal autoinmunitaria; metástasis tumoral; uveítis; y vasculitis.

Terapia de combinación. Los compuestos, las composiciones y los métodos terapéuticos descritos en el presente documento también pueden emplearse, solos o en combinación con otras citocinas, receptor de Mpl soluble, factores hematopoyéticos, interleucinas, factores de crecimiento o anticuerpos en el tratamiento de estados patológicos caracterizados por otros síntomas así como deficiencias de plaquetas. Se prevé que el compuesto de la invención demostrará ser útil en el tratamiento de algunas formas de trombocitopenia en combinación con agentes estimuladores generales de la hematopoyesis, tales como IL-3 o GM-CSF. También pueden emplearse otros factores estimulantes de megacariocitos, es decir, meg-CSF, factor de células madre (SCF), factor inhibidor de leucemia (LIF), oncostatina M (OSM), u otras moléculas con actividad estimulante de megacariocitos con el ligando Mpl. Citocinas o factores hematopoyéticos a modo de ejemplo adicionales para tal co-administración incluyen IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, factor estimulante de colonias - 1 (CSF-I), SCF, GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), EPO, interferón alfa (IFN-alfa), interferón de consenso, IFN-beta, o

IFN-gamma. Además puede ser útil administrar, o bien simultánea o bien secuencialmente, una cantidad eficaz de un receptor de Mpl soluble de mamífero, que parece tener el efecto de hacer que los megacariocitos se fragmenten en plaquetas una vez que los megacariocitos han alcanzado la forma madura. Por tanto, se espera que la administración de un compuesto descrito (para potenciar el número de megacariocitos maduros) seguida por la administración del receptor de Mpl soluble (para inactivar el ligando y permitir que los megacariocitos maduros produzcan plaquetas) sea un medio particularmente eficaz para estimular la producción de plaquetas. La dosificación citada anteriormente se ajustaría para compensar tales componentes adicionales en la composición terapéutica. El progreso del paciente tratado puede monitorizarse mediante métodos convencionales.

En los casos en que los compuestos descritos se añaden a composiciones de plaquetas y/o megacariocitos y células relacionadas, la cantidad que ha de incluirse se determinará generalmente de manera experimental mediante técnicas y ensayos conocidos en la técnica. Un intervalo a modo de ejemplo de cantidades es 0,1 µg – 1 mg del compuesto de la invención por 10⁶ células.

Composiciones farmacéuticas

En general

También se describen métodos de uso de composiciones farmacéuticas de los compuestos descritos. Tales composiciones farmacéuticas pueden ser para administración mediante inyección, o para formas de administración oral, pulmonar, nasal, transdérmica u otras. En general, se describen composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades eficaces de un compuesto descrito en el presente documento junto con diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulsionantes, adyuvantes y/o portadores farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones incluyen diluyentes de diverso contenido tamponante (por ejemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato), pH y fuerza iónica; aditivos tales como detergentes y agentes solubilizantes (por ejemplo, Tween[®] 80, polisorbato 80), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio), conservantes (por ejemplo, Thimersol[®], alcohol bencílico) y sustancias de carga (por ejemplo, lactosa, manitol); la incorporación del material en preparaciones particuladas de compuestos poliméricos tales como poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), etc. o en liposomas. También puede usarse ácido hialurónico y esto puede tener el efecto de promover la duración sostenida en la circulación. Tales composiciones pueden influir en el estado físico, la estabilidad, la velocidad de la liberación *in vivo* y la velocidad de aclaramiento *in vivo* de las proteínas y derivados presentes. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042) páginas 1435-1712. Las composiciones pueden prepararse en forma líquida, o pueden estar en forma de polvo seco, tal como forma liofilizada. Las formulaciones implantables de liberación sostenida también se contemplan, ya que son formulaciones transdérmicas.

Formas de dosificación oral

Se contemplan para su uso en el presente documento formas de dosificación oral sólidas, que se describen generalmente en el capítulo 89 de Remington's Pharmaceutical Sciences (1990), 18ª Ed., Mack Publishing Co. Easton PA 18042. Las formas de dosificación sólidas incluyen comprimidos, capsulas, píldoras, trociscos o pastillas para chupar, sellos o gránulos. Además, puede usarse encapsulación liposomal o proteínica para formular las presentes composiciones (como, por ejemplo, las microesferas proteínicas notificadas en la patente estadounidense n.º 4.925.673). Puede usarse encapsulación liposomal y los liposomas pueden derivatizarse con diversos polímeros (por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.013.556). En el capítulo 10 de Marshall, K., Modern Pharmaceutics (1979), editado por G. S. Banker y C. T. Rhodes, se facilita una descripción de posibles formas de dosificación sólidas para el agente terapéutico. En general, la formulación incluirá el compuesto, y componentes inertes que permiten la protección frente al entorno estomacal, y la liberación del material biológicamente activo en el intestino.

También se contemplan específicamente formas de dosificación oral de los compuestos descritos anteriormente. Si es necesario, los compuestos pueden modificarse químicamente para que la administración oral sea eficaz. Generalmente, la modificación química contemplada es la unión de al menos un resto a la propia molécula del compuesto, en el que dicho resto permite (a) la inhibición de la proteólisis; y (b) la captación en el flujo sanguíneo desde el estómago o intestino. También se desea el aumento de la estabilidad global del compuesto y el aumento del tiempo de circulación en el organismo. También pueden usarse con este fin restos útiles como vehículos unidos covalentemente. Los ejemplos de tales restos incluyen: PEG, copolímeros de etilenglicol y propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona y poliprolina. Véanse, por ejemplo, Abuchovnsky y Davis, Soluble Polymer-Enzyme Adducts, Enzymes as Drugs (1981), Hosenberg y Roberts, eds., Wiley-Interscience, Nueva York, NY, págs. 367-83; Newmark, *et al.* (1982), J. Appl. Biochem.4:185-9. Otros polímeros que podrían usarse son poli-1,3-dioxolano y poli-1,3,6-tioxocano. Se prefieren para uso farmacéutico, tal como se indicó anteriormente, restos de PEG.

Para formas de dosificación para administración oral, también es posible usar una sal de un aminoácido alifático modificado, tal como N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprilato de sodio (SNAC), como portador para potenciar la absorción de los compuestos terapéuticos. Se ha demostrado la eficacia clínica de una formulación de heparina que usa SNAC en un ensayo de fase II llevado a cabo por Emisphere Technologies. Véase la patente estadounidense n.º 5.792.451, "Oral drug delivery composition and methods".

Los compuestos descritos en el presente documento pueden incluirse en la formulación como materiales multiparticulados finos en forma de gránulos o microgránulos de tamaño de partícula de aproximadamente 1 mm. La formulación del material para la administración en cápsulas también podría ser un polvo, núcleos ligeramente sometidos a compresión o incluso como comprimidos. El agente terapéutico podría prepararse mediante compresión.

Pueden incluirse colorantes y agentes saborizantes. Por ejemplo, la proteína (o derivado) puede formularse (tal como mediante encapsulación en microesferas o liposomas) y entonces contenerse adicionalmente dentro de un producto comestible, tal como una bebida refrigerada que contiene colorantes y agentes saborizantes.

Puede diluirse o aumentarse el volumen del compuesto con un material inerte. Estos diluyentes podrían incluir hidratos de carbono, especialmente manitol, α -lactosa, lactosa anhidra, celulosa, sacarosa, almidón y dextranos modificados. También pueden usarse determinadas sales inorgánicas como cargas incluyendo trifosfato de calcio, carbonato de magnesio y cloruro de sodio. Algunos diluyentes comercialmente disponibles son Fast-Flo, Emdex, STA-Rx 1500, Emcompress y Avicell.

Pueden incluirse disgregantes en la formulación del agente terapéutico en una forma de dosificación sólida. Los materiales usados como disgregantes incluyen pero no se limitan a almidón incluyendo el disgregante comercial a base de almidón, Explotab. Pueden usarse todos de glicolato sódico de almidón, Amberlite, carboximetilcelulosa sódica, ultramilopectina, alginato de sodio, gelatina, piel de naranja, carboximetilcelulosa ácida, esponja natural y bentonita. Resina de intercambio catiónico insoluble es otra forma de disgregante. Pueden usarse gomas en polvo como disgregantes y como aglutinantes y éstas pueden incluir gomas en polvo tales como agar, goma karaya o tragacanto. También son útiles como disgregantes ácido algínico y su sal de sodio.

Pueden usarse aglutinantes para mantener el agente terapéutico junto para formar un comprimido duro e incluyen materiales procedentes de productos naturales tales como goma arábiga, tragacanto, almidón y gelatina. Otros incluyen metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC) y carboximetilcelulosa (CMC). Podrían usarse polivinilpirrolidona (PVP) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) ambas en disoluciones alcohólicas para granular el agente terapéutico.

Puede incluirse un agente antifricción en la formulación del agente terapéutico para prevenir la adherencia durante el procedimiento de formulación. Pueden usarse lubricantes como una capa entre el agente terapéutico y la pared del troquel, y éstos pueden incluir pero no se limitan a: ácido esteárico incluyendo sus sales de magnesio y calcio, politetrafluoroetileno (PTFE), parafina líquida, aceites vegetales y ceras. También pueden usarse lubricantes solubles tales como laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, polietilenglicol de diversos pesos moleculares, Carbowax 4000 y 6000.

Podrían añadirse deslizantes que podrían mejorar las propiedades de flujo del fármaco durante la formulación y para ayudar a la reordenación durante la compresión. Los deslizantes pueden incluir almidón, talco, sílice pirogénica y silicoaluminato hidratado.

Para ayudar en la disolución del compuesto en el entorno acuoso, puede añadirse un tensioactivo como agente humectante. Los tensioactivos pueden incluir detergentes aniónicos tales como laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio y dioctilsulfonato de sodio. Podrían usarse detergentes catiónicos y podría incluirse cloruro de benzalconio o cloruro de bencetonio. La lista de posibles detergentes no iónicos que podrían incluirse en la formulación como tensioactivos son lauromacrogol 400, estearato de polioxilo 40, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno 10, 50 y 60, monoestearato de glicerol, polisorbato 40, 60, 65 y 80, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa. Estos tensioactivos pueden estar presentes en la formulación de la proteína o derivado o bien solos o bien como una mezcla en diferentes razones.

También pueden incluirse aditivos en la formulación para potenciar la captación del compuesto. Los aditivos que tienen potencialmente esta propiedad son, por ejemplo, los ácidos grasos ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico.

Puede ser deseable una formulación de liberación controlada. El compuesto descrito en el presente documento podría incorporarse en una matriz inerte que permite liberar mediante mecanismos de o bien difusión o bien lixiviación, por ejemplo, gomas. También pueden incorporarse matrices de degeneración lenta en la formulación, por ejemplo, alginatos, polisacáridos. Otra forma de una liberación controlada de los compuestos descritos en el presente documento es mediante un método basado en el sistema terapéutico Oros™ (Alza Corp.), es decir, el fármaco se encierra en una membrana semipermeable que permite la entrada de agua y el empuje hacia fuera del fármaco a través de una única abertura pequeña debido a efectos osmóticos. Algunos recubrimientos entéricos tienen también un efecto de liberación retardada.

Pueden usarse otros recubrimientos para la formulación. Éstos incluyen una variedad de azúcares que podrían aplicarse en una paila de recubrimiento. También podría administrarse el agente terapéutico en un comprimido recubierto con película y los materiales usados en este caso se dividen en 2 grupos. Los primeros son los materiales no entéricos e incluyen metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, providona y los polietilenglicoles. El segundo grupo consiste

en los materiales entéricos que son comúnmente ésteres del ácido ftálico.

Podría usarse una mezcla de materiales para proporcionar el recubrimiento de película óptimo. Puede llevarse a cabo el recubrimiento con película en un recubridor de paila o en un lecho fluidizado o mediante recubrimiento por compresión.

5 Formas de administración pulmonar

También se contempla en el presente documento la administración pulmonar de la presente proteína (o derivados de la misma). La proteína (o derivado) se administra a los pulmones de un mamífero mientras inhala y atraviesa el revestimiento epitelial del pulmón hasta el torrente sanguíneo. (Otros informes de esto incluyen Adjei *et al.*, Pharma. Res. (1990) 7:565-569; Adjei *et al.*, (1990) Internatl. J. Pharmaceutics, 63: 135-44 (acetato de leuprolida); Braquet *et al.*, (1989) J. Cardiovasc. Pharmacol. 13 (supl. 5): s.143-146 (endotelina-1); Hubbard *et al.*, (1989) Annals Int. Med., 3:206-212, (α 1-antitripsina); Smith *et al.*, (1989) J. Clin. Invest., 84: 1145-1146, (α 1-proteinasa); Oswein *et al.*, (marzo de 1990), "Aerosolization of Proteins", Proc. Symp. Resp. Drug Delivery II, Keystone, Colorado, (hormona de crecimiento humana recombinante); Debs *et al.*, (1988) J. Immunol., 140:3482-8 (interferón- γ y factor de necrosis tumoral α); y Platz *et al.*, patente estadounidense n.º 5.284.656 (factor de estimulación de colonias de granulocitos).

Se contempla para su uso en la práctica descrita en el presente documento una amplia gama de dispositivos mecánicos diseñados para la administración pulmonar de productos terapéuticos, incluyendo, pero sin limitarse a nebulizadores, inhaladores de dosis medida e inhaladores de polvo, todos los cuales son familiares para los expertos en la técnica. Algunos ejemplos específicos de dispositivos disponibles comercialmente adecuados para la práctica son el nebulizador Ultravent, fabricado por Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Missouri; el nebulizador Acorn II, fabricado por Marquest Medical Products, Englewood, Colorado; el inhalador de dosis medida Ventolin, fabricado por Glaxo Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; y el inhalador de polvo Spinhaler, fabricado por Fisons Corp., Bedford, Massachusetts.

Todos los dispositivos de este tipo requieren el uso de formulaciones adecuadas para la dispensación del compuesto descrito. Normalmente, cada formulación es específica para el tipo de dispositivo empleado y puede implicar el uso de un material propelente apropiado, además de diluyentes, adyuvantes y/o portadores útiles en terapia.

El compuesto debe prepararse lo más ventajosamente en forma particulada con un tamaño de partícula promedio de menos de 10 μ m (o micrómetros), lo más preferiblemente de 0,5 a 5 μ m, para lograr la administración más eficaz al pulmón distal.

Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos de carbono tales como trehalosa, manitol, xilitol, sacarosa, lactosa y sorbitol. Otros componentes para su uso en las formulaciones pueden incluir DPPC, DOPE, DSPC y DOPC. Pueden usarse tensioactivos naturales o sintéticos. Puede usarse PEG (incluso aparte de su uso en la derivatización de la proteína o el análogo). Pueden usarse dextranos, tales como ciclodextrano. Pueden usarse sales biliares y otros potenciadores relacionados. Pueden usarse celulosa y derivados de celulosa. Pueden usarse aminoácidos, tal como su uso en una formulación tampón.

Además, se contempla el uso de liposomas, microcápsulas o microesferas, complejos de inclusión u otros tipos de portadores.

Las formulaciones adecuadas para su uso con un nebulizador, o bien de chorro o bien ultrasónico, comprenderán normalmente el compuesto descrito disuelto en agua a una concentración de aproximadamente 0,1 a 25 mg de proteína biológicamente activa por ml de disolución. La formulación también puede incluir un tampón y un azúcar simple (por ejemplo, para la estabilización de la proteína y la regulación de la presión osmótica). La formulación de nebulizador también puede contener un tensioactivo, para reducir o impedir la agregación de la proteína inducida por la superficie provocada por la atomización de la disolución al formar el aerosol.

Las formulaciones para uso con un dispositivo inhalador de dosis medida comprenderán generalmente un polvo finamente dividido que contiene el compuesto descrito suspendido en un propelente con la ayuda de un tensioactivo. El propelente puede ser cualquier material convencional empleado para este fin tal como un clorofluorocarbono, un hidroclorofluorocarbono, un hidrofluorocarbono o un hidrocarburo, incluyendo triclorofluorometano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetanol y 1,1,1,2-tetrafluoroetano, o combinaciones de los mismos. Los tensioactivos adecuados incluyen trioleato de sorbitano y lecitina de soja. También puede ser útil ácido oleico como tensioactivo.

Las formulaciones para su dispensación a partir de un dispositivo inhalador de polvo comprenderán un polvo seco finamente dividido que contiene el compuesto descrito y también puede incluir un agente de carga, tal como lactosa, sorbitol, sacarosa, manitol, trehalosa o xilitol en cantidades que facilitan la dispersión del polvo desde el dispositivo, por ejemplo, del 50 al 90% en peso de la formulación.

55 Otras formas de administración

También se contempla la administración nasal del compuesto descrito. La administración nasal permite el paso de la proteína al flujo sanguíneo directamente tras la administración del producto terapéutico a la nariz, sin la necesidad de deposición del producto en el pulmón. Las formulaciones para administración nasal incluyen aquellas con dextrano o ciclodextrano. También se contempla la administración por transporte a través de otras membranas mucosas.

También se contempla la administración bucal del compuesto. Se conocen en la técnica formulaciones de administración bucal para su uso con péptidos.

Dosificación

El régimen de dosificación implicado en un método para tratar los estados descritos anteriormente lo determinará el médico encargado, considerando diversos factores que modifican la acción de fármacos, por ejemplo, la edad, el estado, el peso corporal, el sexo y la dieta del paciente, la gravedad de cualquier infección, el momento de administración y otros factores clínicos. Generalmente, el régimen diario debe estar en el intervalo de 0,1-1000 microgramos del compuesto descrito por kilogramo de peso corporal, preferiblemente 0,1-150 microgramos por kilogramo.

Realizaciones específicas preferidas

Los inventores han determinado secuencias peptídicas preferidas para moléculas que tienen muchas clases diferentes de actividad. Los inventores han determinado adicionalmente estructuras preferidas de estos péptidos preferidos combinadas con ligadores y vehículos preferidos. Las estructuras preferidas para estos péptidos preferidos se enumeran en la tabla 11 a continuación. Las secuencias de ligador se muestran en negrita. Las secuencias de péptidos activos se muestran en negrita y están subrayadas.

Tabla 11- Realizaciones preferidas

	Secuencia / estructura	SED ID NO:	Actividad
1	MDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE	616	Bucle de Fc-Amp2
51	DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVSVLTVL HQDWLNGKEY		
1 01	KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELG GIEGPTLRQW		
1 51	LAARAGG TKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDS		
2 01	GSFFLYSKLT VDKSRWQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK*		
1	MDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE	648	Bucle de Fc-EMP1 (ligadores de 1 Gly)
51	DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVSVLTVL HQDWLNGKEY		
1 01	KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDEL GGGTYSCHFGPL		
1 51	TWVCKPQGGG TKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPVL		
2 01	SDGSFFLYSK LTVDKSRWQ GNVFSCSVMH EALHNHYTOK SLSPGK*		
1	MDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE	649	Bucle de Fc-EMP1 (ligadores de 2 Gly)
51	DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVSVLTVL HQDWLNGKEY		
1 01	KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELG GTYSCHFGPL		
1 51	TWVCKPQGGT KQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPVL		
2 01	SDGSFFLYSK LTVDKSRWQ GNVFSCSVMH EALHNHYTOK SLSPGK*		
1	MDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE	650	Bucle de Fc-EMP1 (ligadores de 3 Gly)
51	DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVSVLTVL HQDWLNGKEY		
1 01	KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELG GGTYSCHFGP		
1 51	LTWVCKPQGG GTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV		
2 01	LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSPGK		

1	MDKTHTCPPC	PAPELLGGPS	VFLFPPKPKD	TLMISRTPEV	TCVVVDVSHE	651	Bucle de Fc-EMP1 (ligadores de 4 Gly)
51	DPEVKFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQYNST	YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY		
101	KCKVSNKALP	APIEKTISKA	KGQPREPQVY	TLPPSRDELG	<u>GGGTYSCHFG</u>		
151	<u>PLTWVCKPQG</u>	GGGTKNQVSL	TCLVKGFYPS	DIAVEWESNG	QPENNYKTTT		
201	PVLDSGDGFF	LYSKLTVDKS	RWQQGNVFSC	SVMHEALHNN	YTQKSLSLSP		
251	GK*						
1	MDKTHTCPPC	PAPELLGGPS	VFLFPPKPKD	TLMISRTPEV	TCVVVDVSHE	652	Bucle de Fc-EMP1 (variante de Cys>A la con ligadores de 4 Gly)
51	DPEVKFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQYNST	YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY		
101	KCKVSNKALP	APIEKTISKA	KGQPREPQVY	TLPPSRDELG	<u>GGGTYSAHFG</u>		
151	<u>PLTWAKPQG</u>	GGGTKNQVSL	TCLVKGFYPS	DIAVEWESNG	QPENNYKTTT		
201	PVLDSGDGFF	LYSKLTVDKS	RWQQGNVFSC	SVMHEALHNN	YTQKSLSLSP		
251	GK*						
1	MDKTHTCPPC	PAPELLGGPS	VFLFPPKPKD	TLMISRTPEV	TCVVVDVSHE	653	Bucle de Fc-TMP20 (ligadores de 2 Gly)
51	DPEVKFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQYNST	YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY		
101	KCKVSNKALP	APIEKTISKA	KGQPREPQVY	TLPPSRDELG	<u>GQGYCDEGPT</u>		
151	<u>LKQWLVLGL</u>	<u>QHSGG</u> TKNQV	SLTCLVKGFY	PSDIAVEWES	NGQPENNYKT		
201	TPPVLDSDGS	FFLYSKLTVL	KSRWQQGNVF	SCSVMHEALH	NHYTQKSLSL		
251	SPGK*						
1	MDKTHTCPPC	PAPELLGGPS	VFLFPPKPKD	TLMISRTPEV	TCVVVDVSHE	654	Bucle de Fc-TMP20 (variante de Cys>A la con ligadores de 2 Gly)
51	DPEVKFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQYNST	YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY		
101	KCKVSNKALP	APIEKTISKA	KGQPREPQVY	TLPPSRDELG	<u>GQGYADEGPT</u>		
151	<u>LKQWLVALGL</u>	<u>QHSGG</u> TKNQV	SLTCLVKGFY	PSDIAVEWES	NGQPENNYKT		
201	TPPVLDSDGS	FFLYSKLTVL	KSRWQQGNVF	SCSVMHEALH	NHYTQKSLSL		
251	SPGK*						
1	MDKTHTCPPC	PAPELLGGPS	VFLFPPKPKD	TLMISRTPEV	TCVVVDVSHE	655	Bucle de Fc-GLP1 (ligadores de 2 Gly)
51	DPEVKFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQYNST	YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY		
101	KCKVSNKALP	APIEKTISKA	KGQPREPQVY	TLPPSRDELG	<u>GHAEGTFTSD</u>		
151	<u>VSSYLEGQAA</u>	<u>KEFIAWLVKG</u>	<u>RCGG</u> TKNQVS	LTCLVKGFYP	SDIAVEWESN		
201	QPENNYKTTT	PPVLDSGDGFF	FLYSKLTVDK	SRWQQGNVFS	CSVMHEALHN		
251	HYTQKSLSL	PGK*					
1	MDKTHTCPPC	PAPELLGGPS	VFLFPPKPKD	TLMISRTPEV	TCVVVDVSHE	656	Bucle de Fc-GLP1 (ligadores de 4 Gly)
51	DPEVKFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQYNST	YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY		
101	KCKVSNKALP	APIEKTISKA	KGQPREPQVY	TLPPSRDELG	<u>GGGHAEFTFT</u>		
151	<u>SDVSSYLEGQ</u>	<u>AAKEFIAWLV</u>	<u>KGRGGGGG</u> TK	NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE		
201	WESNGQPENN	YKTTTPVLDS	DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	NVFS	CSVMHE	
251	ALHNHYTQKS	LSLSPGK*					

1	MDKTHTCPPC	PAPELLGGPS	VFLFPPKPKD	TLMISRTPEV	TCVVVDVSHE	657	Bucle de Fc-ANG2 (ligadores de 2 Gly)
51	DPEVKFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQYNST	YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY		
101	KCKVSNKALP	APIEKTISKA	KGQPREPQVY	TLPPSRDELG	<u>GOEECEWDFW</u>		
151	<u>TCEHMG</u> GTKN	QVSLTCLVKG	FYPSTIAVEW	ESNGQPENNY	KTTTPVLDSD		
201	GSFFLYSKLT	VDKSRWQGN	VFSCSVMEHA	LHNHYTQKSL	SLSPGK*		
1	MDKTHTCPPC	PAPELLGGPS	VFLFPPKPKD	TLMISRTPEV	TCVVVDVSHE	612	Bucle de Fc-myo7 (ligadores de 2 Gly)
51	DPEVKFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQYNST	YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY		
101	KCKVSNKALP	APIEKTISKA	KGQPREPQVY	TLPPSRDELG	<u>GLADHGQCIR</u>		
151	<u>WFWMCPEGW</u>	<u>EGG</u> TKNQVSL	TCLVKGFPYS	DIAVEWESNG	QPENNYKTTT		
201	PVLDSGSGSF	F LYSKLTVDKS	RWQQGNVFSC	SVMHEALHNH	YTQKSLSLSP		
251	GK*						
1	MDKTHTCPPC	PAPELLGGPS	VFLFPPKPKD	TLMISRTPEV	TCVVVDVSHE	658	Bucle de Fc-ANG1 (ligadores de 4 Gly)
51	DPEVKFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQYNST	YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY		
101	KCKVSNKALP	APIEKTISKA	KGQPREPQVY	TLPPSRDELG	<u>GGGGDWTGDM</u>		
151	<u>QVKFDAMMFG</u>	<u>PRKEGGGGT</u>	KNQVSLTCLV	KGFYPSTIAV	EWESNGQPEN		
201	NYKTTTPVLD	SDGSFFLYSK	LTVDKSRWQQ	GNVFSCSVMH	EALHNHYTQK		
251	SLSLSPGK						
1	MDKTHTCPPC	PAPELLGGPS	VFLFPPKPKD	TLMISRTPEV	TCVVVDVSHE	659	Bucle de Fc-ANG1 (2x péptido con ligadores de 4 Gly)
51	DPEVKFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQYNST	YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY		
101	KCKVSNKALP	APIEKTISKA	KGQPREPQVY	TLPPSRDELG	<u>GGGGDWTGDM</u>		
151	<u>QVKFDAMMFG</u>	<u>PRKEGGGDWT</u>	<u>GDMQVKFDAM</u>	<u>MFGPRKEGGG</u>	GGTKNQVSLT		
201	CLVKGFPYSD	IAVEWESNGQ	PENNYKTTTP	VLDSDGSFFL	YSKLTVDKSR		
251	WQQGNVFSCS	VMHEALHNHY	TQKSLSLSPG	K			

Ejemplos de trabajo

Los compuestos descritos anteriormente pueden prepararse tal como se describe a continuación. Estos ejemplos comprenden realizaciones preferidas de la invención y son ilustrativos más que limitativos.

Ejemplo 1

5 Preparación de bucle de Fc-ang2

En este ejemplo de la invención, se insertó el péptido constreñido por puentes disulfuro TN8-Con4 en el dominio de bucle de Fc de IgG1 humana, definido como la secuencia D₁₃₇E₁₃₈L₁₃₉T₁₄₀K₁₄₁ (figura 2A.).

TN8-Con4 **QEECEWDPWTCEHM** (SEQ ID NO: 147)

10 La inserción peptídica es entre los residuos de Fc Leu₁₃₉ y Thr₁₄₀ e incluye 2 residuos de Gly como ligadores que flanquean ambos lados del péptido insertado (figura 10A). Se marca el constructo de bucle de Fc-TN8-Con4 con el clon de Amgen n.º 6888. El peptidocuerpo de fusión TN8-Con4 carboxi-terminal (figura 10B) incluye un ligador de 5 Gly y se marca con el clon de Amgen n.º 5564.

15 Se transformaron ambos clones n.º 6888 y n.º 5564 en *E. coli* mediante métodos convencionales conocidos por las personas familiarizadas con la técnica. Se encontró que ambos clones se expresan a altos niveles y casi exclusivamente en la fracción insoluble de cuerpos de inclusión (figura 11). Se solubilizó la fracción aislada de cuerpos de inclusión (1 g) en guanidina-HCl 6 M, Tris 50 mM, DTT 8 mM, pH 9 (10 ml) a temperatura ambiente con, mezclado, durante 1 hora. Se replegaron los peptidocuerpos desnaturalizados y reducidos a partir de los cuerpos de inclusión solubilizados mediante una dilución 1:25 (v/v) en un tampón de replegamiento que consiste en urea 2 M, Tris 50 mM, cisteína 4 mM, cistamina 1 mM, pH 8,5. Se añadieron gota a gota los peptidocuerpos solubilizados al
20 tampón de replegamiento a 4°C con agitación. Se permitió que agitasen las reacciones de replegamiento durante 48

horas, y luego se evaluaron alícuotas mediante SDS-PAGE y HPLC de fase inversa. El bucle de Fc-TN8-Con4 (n.º 6888) es considerablemente más homogéneo en la reacción de replegamiento que el peptidocuerpo Fc-TN8-Con4 carboxi-terminal (n.º 5564) tal como se muestra mediante RP-HPLC (figura 12).

Se obtuvo la purificación del bucle de Fc-TN8-Con4 y Fc-TN8-Con4 carboxi-terminal replegados usando un procedimiento en 2 columnas. En primer lugar, se equilibró una columna de proteína A recombinante en urea 2 M, Tris 50 mM, pH 8,5 y se cargó con la reacción de replegamiento de peptidocuerpo filtrado. Luego se lavó la columna con 2 volúmenes de columna de tampón de equilibración, seguido por 2 volúmenes de columna de PBS. Se eluyó la fracción de peptidocuerpo con NaOAc 50 mM, pH 3 y se neutralizó rápidamente mediante una dilución 1:4 en NaOAc 10 mM, NaCl 50 mM, pH 5. Se filtró de nuevo el eluato de proteína A diluido y se cargó en una columna de intercambio catiónico SP Sepharose HP (Pharmacia) equilibrada en NaOAc 10 mM, NaCl 50 mM, pH 5. Luego se eluyeron las fracciones de peptidocuerpo con un gradiente lineal de NaCl 50-500 mM, se combinaron y se concentraron hasta aproximadamente 2 mg/ml. Se evaluaron las combinaciones finales de bucle de Fc-TN8-Con4 (n.º 6888) y Fc-TN8-Con4 carboxi-terminal (n.º 5564) mediante RP-HPLC (figura 13) y SDS-PAGE (figura 14). Tanto RP-HPLC como SDS-PAGE demuestran que se obtiene una homogeneidad de producto mejorada con el bucle de Fc-TN8-Con4 (n.º 6888) en relación con el peptidocuerpo fusionado de carboxi-terminal comparable (n.º 5564).

Se evaluaron adicionalmente tanto los peptidocuerpos de bucle de Fc-TN8-Con4 como de TN8-Con4 fusionados carboxi-terminales en un ELISA *in vitro* para determinar la inhibición competitiva del receptor de angiopoyetina 2. En este formato, el peptidocuerpo compete con una fusión receptor de angiopoyetina 2-Fc por la unión a angiopoyetina 2 inmovilizada. Se monitoriza la unión de la fusión receptor de angiopoyetina 2-Fc mediante fluorescencia usando un método de inmunodetección ligado a enzimas y se notifica como una constante de inhibición al 50% de inhibición (CI₅₀). Este experimento muestra que el bucle de Fc-TN8-Con4 es totalmente activo en relación con Fc-TN8-Con4 carboxi-terminal (figura 15).

Se comparó la estabilidad *in vivo* del peptidocuerpo de bucle de Fc-TN8-Con4 con el peptidocuerpo TN8-Con4 carboxi-terminal en ratones. En este estudio, se les dosificó a grupos de 15 ratones por vía subcutánea cualquier constructo de peptidocuerpo a 5 mg/kg. A las 4 horas después de la inyección, se sacrificaron 5 ratones y se recogió el suero. A las 24 horas, se recogieron otros 5 ratones y asimismo a las 48 horas. Se evaluó cada muestra de suero individual mediante inmunotransferencia de tipo Western para determinar peptidocuerpo de Fc de IgG humana detectable. Puesto que todo el suero dentro de cada grupo de 5 ratones fue muy similar, se combinaron los grupos para permitir que se ejecutasen muestras representativas en un único gel/transferencia. El resultado de ese análisis (figura 16) muestra claramente que tanto el peptidocuerpo de bucle de Fc-TN8-Con4 como el peptidocuerpo TN8-Con4 carboxi-terminal persisten en los sueros de ratón combinados en la totalidad del transcurso temporal de 48 horas sin pérdida aparente. Este resultado demuestra que los peptidocuerpos diseñados con bucle de Fc no se desestabilizan *in vivo* mediante la inserción peptídica.

Ejemplo 2

Preparación de bucle de Fc-myo7

En otra realización de esta invención, se modificó por ingeniería un péptido constreñido por puentes disulfuro novedoso TN8-19-7 (solicitud de patente estadounidense 2004-0181033-A1) de la secuencia:

TN8-19-07 **LADHGQCIRWPMCPPEGWE** (SEQ ID NO: 365)

entre Leu139 y Thr140 como fusión interna en la supuesta secuencia de bucle de Fc DELTK de una secuencia de Fc de IgG1 (figura 2A). También se añadieron dos residuos de Gly adicionales en cada extremo del péptido TN8-19-07 como ligadores flanqueantes. La secuencia de bucle de Fc-TN8-19-07 final se facilita en la figura 3A y se marca como clon n.º 6951. Alternativamente, se preparó una fusión carboxi-terminal de TN8-19-07 con la misma secuencia de Fc de IgG1 para que sirviera como control (figura 3B) y se marcó como clon n.º 6826. La fusión carboxi-terminal incluía cinco residuos de Gly entre el Fc y TN8-19-07 para que sirviese como ligador.

Se transformaron ambos clones n.º 6951 y n.º 6826 en *E. coli* mediante métodos convencionales usados por las personas familiarizadas con la técnica, y se encontró que se expresaban a altos niveles y casi exclusivamente en la fracción insoluble de cuerpos de inclusión (figura 4A y 4B). Se solubilizó la fracción aislada de cuerpos de inclusión (1 g) en guanidina-HCl 6 M, Tris 50 mM, DTT 8 mM, pH 9 (10 ml) a temperatura ambiente con mezclado durante 1 hora. Se replegaron los peptidocuerpos desnaturalizados y reducidos a partir de la fracción de cuerpos de inclusión solubilizada mediante una dilución 1:25 (v/v) en urea 2 M, Tris 50 mM, cisteína 4 mM, cistamina 1 mM, pH 8,5. Se añadieron gota a gota los peptidocuerpos solubilizados al tampón de replegamiento a 4°C con agitación. Se permitió que agitasen las reacciones de replegamiento durante 48 horas, y luego se evaluaron alícuotas mediante SDS-PAGE y HPLC de fase inversa. Se encontró que el bucle de Fc-TN8-19-07 (n.º 6951) era considerablemente más homogéneo mediante RP-HPLC (figura 5) en la reacción de replegamiento que el peptidocuerpo Fc-TN8-19-07 carboxi-terminal (n.º 6826).

Se obtuvo la purificación mediante un procedimiento en 2 columnas. En primer lugar, se equilibró una columna de proteína A recombinante en urea 2 M, Tris 50 mM, pH 8,5 y se cargó con la reacción de replegamiento de

pepticuerpo filtrado. Luego se lavó la columna con 2 volúmenes de columna de tampón de equilibración, seguido por 2 volúmenes de columna de PBS. Se eluyó la fracción de pepticuerpo con NaOAc 50 mM, pH 3 y se neutralizó rápidamente mediante una dilución 1:4 en NaOAc 10 mM, NaCl 50 mM, pH 5. Se filtró de nuevo el eluato de proteína A diluido y se cargó en una columna de intercambio catiónico SP Sepharose HP (Pharmacia) equilibrada en NaOAc 10 mM, NaCl 50 mM, pH 5. Luego se eluyeron las fracciones de pepticuerpo con un gradiente lineal de NaCl 50-500 mM, se combinaron y se concentraron hasta aproximadamente 2 mg/ml. Se evaluaron las combinaciones finales de bucle de Fc-TN8-19-07 (n.º 6951) y Fc-TN8-19-07 carboxi-terminal (n.º 6826) mediante RP-HPLC (figura 6) y SDS-PAGE (figura 7). Tanto RP-HPLC como SDS-PAGE demuestran que se obtiene una homogeneidad mejorada en el producto final con el bucle de Fc-TN8-19-07 (n.º 6951) en relación con el pepticuerpo fusionado carboxi-terminal comparable (n.º 6826).

Se usó un ensayo basado en células *in vitro*, que mide la inhibición de la actividad de señalización de miostatina, para determinar la bioactividad del bucle de Fc-TN8-19-07 (n.º 6951) en comparación con la fusión carboxi-terminal (n.º 6826). En este ensayo, se titularon ambos constructos frente a miostatina 4 nM y se evaluaron para determinar su capacidad para inhibir la actividad de señalización de miostatina tal como se mide mediante un sistema de indicador de luciferasa. Se notifican las actividades relativas de pepticuerpo como la concentración eficaz para el 50% de inhibición (CE₅₀). Este experimento muestra que el pepticuerpo de bucle de Fc-TN8-19-07 (n.º 6951) conserva *in vitro* bioactividad total (figura 8).

Se comparó la estabilidad *in vivo* del pepticuerpo de bucle de Fc-TN8-19-07 con el pepticuerpo de TN8-19-07 carboxi-terminal en ratones. En este estudio, se dosificó a grupos de 15 ratones por vía subcutánea cualquier constructo de pepticuerpo a 5 mg/kg. A las 4 horas tras la inyección, se sacrificaron 5 ratones y se recogió el suero. A las 24 horas, se recogieron otros 5 ratones y asimismo a las 48 horas. Se evaluó cada muestra de suero individual mediante inmunotransferencia de tipo Western para determinar pepticuerpo de Fc de IgG humana detectable. Puesto que todo el suero dentro de cada grupo de 5 ratones fue muy similar, se combinaron los grupos para permitir que se ejecutasen muestras representativas en un único gel/transferencia. El resultado de ese análisis (figura 9) muestra claramente que el pepticuerpo de bucle de Fc-TN8-19-07 persiste en los sueros de ratón combinados en la totalidad del transcurso temporal de 48 horas sin pérdida aparente. En cambio, la concentración del pepticuerpo TN8-19-07 carboxi-terminal disminuye de manera estable durante el transcurso del estudio hasta que es casi indetectable en el punto de tiempo de 48 horas. Este resultado indica que el diseño con bucle de Fc puede conferir estabilidad *in vivo* adicional al pepticuerpo TN8-19-07.

Ejemplo 3

Preparación de TN8-Con4

Se preparó esta molécula tal como se describió anteriormente en el ejemplo 1 y en la solicitud de patente estadounidense. n.º 2003/0236192 (también el documento PCT/US04/10989), que se incorpora en el presente documento como referencia.

Ejemplo 4

Preparación de Fc-ang2-tándem

Se preparó esta molécula tal como se describe en el documento U.S. 2003/0236193, publicado el 25 de diciembre 2003 (también el documento PCT/US04/10989, presentado el 8 de abril de 2004), que se incorpora en el presente documento como referencia.

Ejemplo 5

Preparación de TN8-19-7

Se preparó esta molécula tal como se describió anteriormente en el ejemplo 2 y en el documento U.S. con n.º de serie 10/742.379, presentada el 19 de diciembre de 2003 (también el documento PCT/US03/40781, presentado el 19 de diciembre de 2003), que se incorpora en el presente documento como referencia.

Ejemplo 6

Preparación de bucle de Fc-EMP

Se preparó esta molécula tal como se describió previamente en el ejemplo 1.

Ejemplo 7

Preparación de bucle de Fc-Amp2

En otra realización de esta invención se insertó un péptido lineal no constreñido, AMP 2 en el dominio de bucle de Fc de IgG1 humana, definido como la secuencia D₁₃₇E₁₃₈L₁₃₉T₁₄₀K₁₄₁ (figura 2A).

AMP-2: IEGPTLRQWLAARA (SEQ ID NO: 28)

La inserción de Fc es entre Leu₁₃₉ y Thr₁₄₀ e incluye 2 residuos de Gly como ligadores que flanquean ambos lados del péptido insertado (figura 3D). El constructo de bucle de Fc-AMP 2 se marca como el clon de Amgen n.º 6875.

Se transformó el clon de bucle de Fc-AMP 2 (n.º 6875) en *E. coli* mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica y se encontró que se expresaba a altos niveles y casi exclusivamente en la fracción insoluble de cuerpos de inclusión (figura 17). Se solubilizó la fracción aislada de cuerpos de inclusión (Ig) en guanidina-HCl 6 M, Tris 50 mM, DTT 8 mM, pH 9 (10 ml) a temperatura ambiente con mezclado, durante 1 hora. Se replegó el peptidocuerpo desnaturalizado y reducido a partir de la fracción de cuerpos de inclusión solubilizada mediante una dilución 1:25 (v/v) en urea 2 M, Tris 50 mM, cisteína 4 mM, cistamina 1 mM, pH 8,5. Se añadió gota a gota el peptidocuerpo solubilizado al tampón de replegamiento a 4°C con agitación. Se permitió que agitasen las reacciones de replegamiento durante 48 horas, y luego se evaluaron alícuotas mediante SDS-PAGE y HPLC de fase inversa.

Se obtuvo la purificación usando un procedimiento en 2 columnas. En primer lugar, se equilibró una columna de proteína A recombinante en urea 2 M, Tris 50 mM, pH 8,5 y se cargó con la reacción de replegamiento de peptidocuerpo filtrado. Luego se lavó la columna con 2 volúmenes de columna de tampón de equilibración, seguido por 2 volúmenes de columna de PBS. Se eluyó la fracción de peptidocuerpo con NaOAc 50 mM, pH 3 y se neutralizó rápidamente mediante una dilución 1:4 en NaOAc 10 mM, NaCl 50 mM, pH 5. Se filtró de nuevo el eluato de proteína A diluido y se cargó en una columna de intercambio catiónico SP Sepharose HP (Pharmacia) equilibrada en NaOAc 10 mM, NaCl 50 mM, pH 5. Luego se eluyeron las fracciones de peptidocuerpo con un gradiente lineal de NaCl 50-500 mM, se combinaron y se concentraron hasta aproximadamente 2 mg/ml. Se evaluaron las combinaciones finales de bucle de Fc-AMP 2 (n.º 6875) mediante SDS-PAGE (figura 19) y RP-HPLC (figura 20).

Se sometió a prueba la preparación final de bucle de Fc-AMP 2 en un bioensayo en ratón *in vivo* frente a la fusión de peptidocuerpo carboxi-terminal de dos secuencias de AMP 2 ligadas en tándem (Fc-tándem-AMP2). En esta comparación, el Fc-tándem-AMP2 tiene una valencia total de cuatro péptidos AMP 2 en comparación con el bucle de Fc-AMP 2 solamente con dos péptidos. Los ratones recibieron una única inyección subcutánea de 50 µg/kg de cualquier peptidocuerpo mientras que se monitorizaron sus niveles de plaquetas a lo largo de 15 días (figura 21). Mientras que el Fc-tándem-AMP2 indujo un aumento inicial significativo de las plaquetas, la respuesta total fue completa hacia el día 9. En cambio, el bucle de Fc-AMP 2 provocó una respuesta mucho menor que alcanzó un máximo en el día 8 y persistió durante 15 días. Estos resultados indican que la semivida eficaz del peptidocuerpo de bucle de Fc-AMP2 puede ser mucho mayor que la del peptidocuerpo fusionado carboxi-terminal convencional. La diferencia de amplitud global de la respuesta puede ser una consecuencia de la mayor valencia de Fc-tándem-AMP2.

Ejemplo 8Preparación de Amp2

Se preparó esta molécula tal como se describió anteriormente en el ejemplo 7, y en la patente estadounidense n.º 6.660.843.

Ejemplo 9Ensayo basado en células *in vitro* y la medición de la actividad de señalización de miostatina (figura 8)

Para cuantificar la actividad miostatina y su bloqueo, se desarrolló un sistema de indicador de luciferasa, denominado pMARE-Luc, que detecta la intensidad de señalización de miostatina / activina. Se construyó el vector pMARE-luc mediante subclonación de una secuencia con repeticiones en tándem de CAGA que responde a Smad en un plásmido indicador básico pLuc-MCS que contiene un elemento promotor mínimo (caja TATA). Se transfeció de manera estable el vector pMARE-luc en una línea celular C2C12 (murina) derivada de músculo esquelético.

La caracterización de las respuestas de miostatina de los clones estables condujo a la identificación de líneas celulares indicadoras clonales basadas en C2C12 que podían detectar actividades de señalización tanto de miostatina como de activina en formato de 96 pocillos de manera altamente sensible y reproducible.

Ejemplo 10Ensayo de unión a Ang-2 mediante HTRF *in vitro* (fluorescencia con resolución temporal homogénea) (figura 15).

Partiendo de una concentración de 100 nM, se diluyeron en serie peptidocuerpo de bucle de Fc y controles apropiados en tampón de HTRF 3 veces, 9 veces a lo largo de una placa de 96 pocillos. Luego se mezclaron las diluciones con los siguientes reactivos en una placa de ensayo de fondo redondo, negra de 96 pocillos: estreptavidina-europio (1,6 nM), angiopoietina-2 humana biotinilada (8,0 nM), Tie2-Fc-APC humano (10 nM). Luego se incubó la placa de ensayo a temperatura ambiente con agitación durante 2 horas. A continuación se leyó la placa en un lector de microplacas Rubystar (BMG Labtechnologies Inc.). Se convirtieron los resultados al % de inhibición, y luego se

calcularon las Cl_{50} analizando los valores de % de inhibición en el programa GRAFIT 5.0 (Cl_{50} , 0-100% del parámetro).

Ejemplo 11

Ensayo de eficacia de AMP-2 *in vivo* (figura 21)

- 5 Se les inyectó a ratones BDF1 hembra por vía subcutánea o bien fluido portador (1 x PBS con BSA al 0,1%), 50 mcg/kg de Fc-tándem-AMP2, o bien 50 mcg/kg de bucle de Fc-AMP2. El volumen de inyección es de 0,2 ml. Se extrae sangre de cada ratón mediante una punción del seno retroorbitario en un tubo capilar heparinizado, y luego se transfiere a tubos Microtainer que contienen EDTA. Se obtienen hemogramas completos (CBC, *complete blood count*) incluyendo fórmulas leucocitarias usando un analizador de sangre ADVIA 120 calibrado para sangre de ratón (Bayer Corp., Tarrytown, NY). Los días de extracción de sangre convencionales son 0, 3, 5, 7 y 10. Se representan gráficamente los recuentos de plaquetas en función del tiempo tras la inyección.

Ejemplo 12

Ensayo de proliferación de EPO UT-7 para determinar la actividad EMP (figura 18)

- 15 El ensayo de proliferación de EPO UT-7 usa una línea celular de leucemia megacarioblástica humana que responde a EPO murina (mEPO) y EPO humana (huEPO) u otras moléculas similares a EPO para determinar el crecimiento y la supervivencia.

- Se diluyen en serie factores de crecimiento desde 1000 ng/ml hasta 0,488 ng/ml por triplicado, en 100 μ l de FBS al 10%-medio de Dulbecco modificado por Iscoves (IMDM) a lo largo de la placa de 96 pocillos. Se añaden 15000 células/pocillo a la placa de 96 pocillos en 100 μ l de FBS al 10%-IMDM. El volumen total por pocillo es de 200 μ l de medios con 15000 células por pocillo. Células y medios solos son el control cero. Se incuban las células en una cámara humidificada a 37°C.

- Después de la incubación durante 72 horas con el factor de crecimiento que va a examinarse, se determinan las células viables mediante la incorporación de MTS (sal interna de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfonil)2H-tetrazolio) (5 +/-1 h a 37°C) y se mide el crecimiento mediante la D.O. (absorbancia a 490 nm), límites no > 4,0 D.O. Bibliografía: Yasusada Miura, Keita Kirito y Norio Komatsu (1998), "Regulation of Both Erythroid and Megakaryocytic Differentiation of a Human Leukemia Cell Line, UT-7," Acta Haematologica, 99:180-184.

Ejemplo 13

Sitios de inserción de bucle de Fc alternativos

- 30 Habiéndose probado la factibilidad de los peptidocuerpos de tipo de inserción de bucle de Fc con el sitio de inserción L139/T140 usando varios péptidos diferentes, se estudiaron bucles adicionales en la estructura cristalina de Fc. Usando modelado de homología de dominios de Fc, se seleccionaron doce diferentes sitios de inserción potenciales basándose en la exposición de la superficie accesible al disolvente, limitaciones estéricas dentro del bucle, proximidad a la superficie de contacto del dímero de Fc y la yuxtaposición con sitios de función efectora conocida, tal como la superficie de contacto de unión de FcRn. Los sitios de bucle de Fc que se identificaron como sitios de inserción potenciales se detallan y se clasifican. Véanse la figura 2 A y la tabla 12 a continuación.

Tabla 12

Sitios de inserción específicos para la secuencia de Fc de IgG1 humana

Dominio	Bucle	Inserción	Comentarios
CH2	P ₂₅ -P ₂₆	No preferida	Giro estrecho
CH2	D ₄₆ -E ₅₃	H ₄₉ /E ₅₀ - 1 ^a E ₅₀ /D ₅₁ - 2 ^a	Sitio H/E sin homología
CH2	V ₆₅ -A ₆₈	No preferida	FcRn interactivo
CH2	E ₇₄ -T ₈₀	Y ₇₇ /N ₇₈ - 1 ^a N ₇₈ /S ₇₉ - 2 ^a	Sitio Y/N de baja homología
CH2	V ₈₉ -E ₉₉	No preferida	FcRn interactivo
Ligador CH2-CH3	N ₁₀₆ -P ₁₂₇	K ₁₀₇ /A ₁₀₈ - 1 ^a N ₁₀₆ /K ₁₀₇ - 2 ^a	Giro expuesto
CH3	D ₁₃₇ -K ₁₄₁	L ₁₃₉ /T ₁₄₀ - 1 ^a E ₁₃₈ /L ₁₃₉ - 2 ^a	Sometido a prueba satisfactoriamente L ₁₃₉ /T ₁₄₀
CH3	N ₁₆₅ -N ₁₇₇	E ₁₆₉ /N ₁₇₀ - 1 ^a N ₁₇₀ /N ₁₇₁ - 2 ^a	Evitar el giro estrecho N ₁₆₅ -P ₁₆₈ . Sitio E/N sin homología
CH3	T ₁₇₅ -S ₁₈₄	S ₁₈₁ /D ₁₈₂ - 1 ^a V ₁₇₈ /L ₁₇₉ - 2 ^a	Sitio V/L sin homología. El sitio S/D presenta mejor

			exposición
CH3	K ₁₉₅ -V ₂₀₃	G ₂₀₁ /N ₂₀₂ – 1 ^a N ₂₀₂ /V ₂₀₃ – 2 ^a	Contenido de α/β . Sitio G/N expuesto. Sitio N/V de baja homología.
CH3	NA	Q ₁₆₇ /P ₁₆₈	Sitio de inserción de IgA, IgM
CH3	NA	G ₁₈₃ /S ₁₈₄	Sitio de inserción de IgA, IgM

De estos sitios de inserción potenciales, se expresaron seis usando el inserto peptídico TN8-19-7 (ejemplo 2) y se evaluaron para determinar la eficiencia de plegamiento y la actividad *in vitro*. Se añadió un constructo adicional que contenía un sistema de ligador asimétrico Gly4/Gly6 modificado por ingeniería en el sitio de inserción de bucle original (L139/T140) descrito previamente. En total, se plegaron siete nuevos constructos de bucle de Fc-miostatina, se purificaron y se sometieron a prueba para determinar la actividad. Los siete nuevos constructos de bucle de Fc-TN8-19-7 que se sometieron a prueba incluían inserciones en ambos dominios CH2 y CH3 de Fc de IgG1 humana. Específicamente, estas inserciones fueron: G201/N202 (CH3), E169/N170 (CH3), S181/D182 (CH3), H49/E50 (CH2), L139/T140 (G4-6) (CH3), Y77/N78 (CH2) y K107/ A108 (dominio de ligador CH2-CH3). Se transformaron estos constructos en *E. coli* mediante métodos convencionales conocidas en la técnica, y se encontró que se expresaban casi exclusivamente en la fracción insoluble de cuerpos de inclusión. De manera interesante, los constructos H49/E50, L139/T140 (G4-6) y Y77/N78 parecieron tener los mayores niveles de expresión. E169/N170, S181/D182, K107/108 mostraron una expresión moderada y el constructo G201/202 mostró cierta expresión, pero muy escasa.

Se purificaron aquellos constructos de bucle de Fc-TN8-19-7 que se expresaron bien en *E. coli* mediante solubilización en primer lugar de las fracciones aisladas de cuerpos de inclusión en guanidina-HCl 6 M, Tris 50 mM, DTT 8 mM pH 9,0 (10 ml por 1 g de cuerpos de inclusión) a temperatura ambiente con mezclado durante 1 hora. Luego, se evaluaron una variedad de condiciones de plegamiento para cada uno de los constructos de bucle de Fc-TN8-19-7 desnaturalizados y reducidos para identificar condiciones de plegamiento óptimas. Los tres constructos G201/N202, E169/N170 y S181/D182 no se plegaron bien en ninguna de las condiciones sometidas a prueba. De los constructos restantes de bucle de Fc-TN8-19-7, L139/T140 (G4-6) fue el que mejor se plegó, mientras que los tres restantes H49/E50, Y77/N78 y K107/ A108 se plegaron con rendimiento suficiente para proseguir con la purificación adicional.

Usando condiciones de plegamiento optimizadas, se plegaron los constructos de bucle de Fc-TN8-19-7 desnaturalizados y reducidos a partir de las fracciones solubilizadas de cuerpos de inclusión mediante una dilución 1:25 (v/v) en urea 4 M, Tris-HCl 50 mM, Arg-HCl 0,16 M, glicerol al 20%, cistina 3 M, cistamina 5 mM, pH 8,5. Se añadieron gota a gota los peptidocuerpos solubilizados al tampón de plegamiento a 4°C con agitación. Se permitió que agitasen las reacciones de plegamiento durante 72 horas, y posteriormente se purificaron de manera cromatográfica. Se obtuvo la purificación final mediante un procedimiento cromatográfico en 2 columnas, tal como se describe en el ejemplo 2.

Se evaluaron las combinaciones finales de L139/T140 (G4-6), H49/E50, Y77/N78, y K107/108 mediante RP-HPLC y SDS-PAGE, tal como se ilustra en las figuras 23 y 24. Se tabulan los rendimientos de estos cuatro constructos en la tabla 13.

Tabla 13

Rendimientos de expresión y purificación de constructos de bucle de Fc recuperables

Sitio de inserción	Gramos de IB por gramos de pasta	mg de producto por gramo de IB
H49/E50 (dominio CH2)	0,182	2,08
L139/T140 (G4-6) (dominio CH3)	0,156	14,58
Y77/N78 (dominio CH2)	0,162	10,26
K107/A108	0,140	0,22

Entre los cuatro análogos purificados, se produjo el análogo de sitio de inserción L139/T140 (G4-6) con la mejor pureza y con el mayor rendimiento.

Se analizaron adicionalmente análogos de inserción de bucle de Fc purificados para determinar la actividad de unión al receptor de miostatina funcional usando un ensayo de inhibición basado en células *in vitro*, tal como se describe

en el ejemplo 9. Los resultados se muestran en la tabla 14.

Tabla 14

Resultados del ensayo de inhibición de miostatina basado en células *in vitro*

Análogos de inserción de bucle de Fc	CI ₅₀ (nM)
H49/E50	13,94
L139/T140 (G4-6)	0,8727
Y77/N78	17,06
Bucle de Fc n.º 6951 (139/140)	0,8335

5 Se analizaron adicionalmente los análogos de inserción de bucle de Fc para determinar la unión a FcRn usando un sistema de ensayo Biacore. No se sometió a prueba la muestra K107/A108 debido a que quedaba insuficiente muestra después del análisis. Los valores de CI₅₀ determinados usando el ensayo de inhibición de miostatina basado en células *in vitro*, fueron similares que para la inserción L139/T140 (G4-6) y el bucle de Fc original n.º 6951, mientras que las inserciones de bucle de Fc en H49/E50 y Y77/N78 mostraron una capacidad reducida para inhibir la miostatina (figura 30). Los experimentos de unión a FcRn con Biacore mostraron que H49/E50 y Y77/N78 se unían al receptor de Fc de manera comparable al control (bucle de Fc-IxTN8-19-7, n.º 6951) con una CE₅₀ de aproximadamente 680 nM, pero L139/T140 (G4-6) tenía una CE₅₀ menor y más favorable de aproximadamente 220 nM.

15 En resumen, de los seis nuevos sitios de inserción evaluados, tres no pudieron replegarse eficazmente. Entre los tres nuevos análogos de sitio de inserción recuperados, K107/ A108 se plegó escasamente, H49/E50 (dominio CH2) se plegó marginalmente bien, y las dos inserciones restantes en Y77/N78 (dominio CH2) y el sitio de inserción original de L139/T140 (dominio CH3) con un ligador asimétrico, extendido se plegó con una mayor eficacia. De manera interesante, todos estos análogos de sitio de inserción novedosos se replegaron con un rendimiento significativamente menor que el constructo de bucle de Fc original (n.º 6951) con TN8-19-7 en la posición L139/T140 usando ligadores de Gly2 simétricos.

25 Cuando se somete a prueba la retención de la capacidad de unión a FcRn, todas las moléculas de bucle de Fc parecieron tener una afinidad similar con la posible excepción del constructo de ligador asimétrico, extendido, que pareció ligeramente mejor. Esto concordó con el paradigma de diseño para minimizar las interacciones estéricas entre el péptido insertado y la superficie de contacto de unión a FcRn. Aunque todos los constructos de bucle de Fc purificados eran activos mediante el ensayo funcional basado en células *in vitro* (tabla 14), el sitio de inserción original (L139/T140) y la inserción de ligador asimétrico, extendido en el mismo sitio pareció ser el más potente.

30 Este trabajo demuestra que múltiples dominios de bucle dentro de Fc de IgG1 humana, identificados en la figura 23, tolerarán la inserción de péptidos bioactivos mientras se preserva la actividad tanto del péptido como las funciones efectoras de Fc tales como la unión a FcRn. Los análogos de inserción peptídica que utilizan estos dominios de bucle de Fc pueden variar significativamente en cuanto a la eficiencia de replegamiento y actividad del péptido. Cada combinación péptido/inserción puede optimizarse individualmente para maximizar la recuperación y la potencia.

Serían más preferibles inserciones peptídicas que seleccionan como diana los subdominios subrayados en la figura 23. Los más preferibles son el sitio de inserción (L139/T140) y dos bucles adicionales en el dominio CH2 (H49/E50 y Y77/N78).

35 Abreviaturas

Las abreviaturas usadas en la totalidad de esta memoria descriptiva son tal como se definen a continuación, a menos que se definan de otro modo en circunstancias específicas.

Ac	acetilo (usador para referirse a residuos acetilados)
AcBpa	p-benzoil-L-fenilalanina acetilada
40 ACN	acetonitrilo
ADCC	citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
Aib	ácido aminoisobutírico
bA	beta-alanina
Bpa	p-benzoil-L-fenilalanina
45 BrAc	bromoacetilo (BrCH ₂ C(O))

	BSA	Albúmina sérica bovina
	Bzl	Bencilo
	Cap	Ácido caproico
	CTL	Linfocitos T citotóxicos
5	CTLA4	Antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos
	DARC	Receptor de antígeno del grupo sanguíneo Duffy,
	DCC	Diciclohexilcarbodiimida
	Dde	1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexiliden)etilo
	EDTA	ácido etilenodiaminotetraacético
10	EMP	Péptido mimético de eritropoyetina
	ESI-EM	Espectrometría de masas de ionización por pulverización electrónica
	EPO	Eritropoyetina
	Fmoc	fluorenilmetoxycarbonilo
	G-CSF	Factor de estimulación de colonias de granulocitos
15	GH	Hormona del crecimiento
	HCT	hematocrito
	HGB	hemoglobina
	hGH	Hormona del crecimiento humana
	HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
20	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
	IL	interleucina
	IL-R	receptor de interleucina
	IL-1R	receptor de interleucina-1
	IL-1ra	antagonista del receptor de interleucina-1
25	Lau	Ácido láurico
	LPS	lipopolisacárido
	LYMPH	linfocitos
	MALDI-EM	Espectrometría de masas de ionización por desorción láser asistida por matriz
	Me	metilo
30	MeO	metoxilo
	MES	(ácido 2-[N-morfolino]etanosulfónico)
	MHC	complejo mayor de histocompatibilidad
	MMP	metaloproteinasa de la matriz
	MMPI	inhibidor de metaloproteinasa de la matriz
35	NaOAc	acetato de sodio
	1-Nap	1-naftilalanina

	NEUT	neutrófilos
	NGF	factor de crecimiento nervioso
	Nle	norleucina
	NMP	N-metil-2-pirrolidinona
5	PAGE	electroforesis en gel de poliacrilamida
	PBS	Solución salina tamponada con fosfato
	Pbf	2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo
	PCR	reacción en cadena de la polimerasa
	Pec	ácido pipecólico
10	PEG	Polietilenglicol
	pGlu	ácido piroglutámico
	Pic	ácido picolínico
	PLT	plaquetas
	pY	fosfotirosina
15	PTFE	politetrafluoroetileno
	RBC	glóbulos rojos
	RBS	sitio de unión al ribosoma
	RP-HPLC	HPLC de fase inversa
	TA	temperatura ambiente (25°C)
20	Sar	sarcosina
	SDS	dodecilsulfato de sodio
	STK	serina-treonina cinasas
	t-Boc	terc-butoxicarbonilo
	tBu	terc-butilo
25	TGF	factor de crecimiento tisular
	THF	factor humoral tímico
	TK	tirosina cinasa
	TMP	Péptido mimético de trombopoyetina
	TNF	Factor de necrosis tisular
30	TPO	Trombopoyetina
	TRAIL	ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF
	Trt	tritilo
	UK	urocinasa
	UKR	receptor de urocinasa
35	VEGF	factor de crecimiento de las células endoteliales vasculares
	VIP	péptido intestinal vasoactivo

WBC

glóbulos blancos

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Amgen Inc.
 <120> MOLÉCULAS DE Fc MODIFICADAS
 <130> A-914-WO-PCT
 5 <140> 05814444.5
 <141> 2005-09-23
 <150> Documento PCT/US2005/034273
 <151> 23-09-2005
 <150> 60/612,680
 10 <151> 24-09-2004
 <160> 659
 <170> PatentIn versión 3.3
 <210> 1
 <211> 14
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido mimético de EPO
 <220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa = cualquier aminoácido
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (4) .. (5)
 <223> Xaa = cualquier aminoácido
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8) .. (8)
 30 <223> Xaa = cualquier aminoácido
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11) .. (11)
 <223> Xaa = cualquier aminoácido
 35 <220>
 <221> misc_feature

<222> (13) .. (13)

<223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 1

Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro
1 5 10

5 <210> 2

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Péptido mimético de EPO

<400> 2

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly
20

<210> 3

<211> 20

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de EPO

<400> 3

Gly Gly Asp Tyr His Cys Arg Met Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Leu Gly Gly
20

20

<210> 4

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Péptido mimético de EPO

<400> 4

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

Pro Leu Gly Gly
20

<210> 5

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de EPO

<400> 5

Val Gly Asn Tyr Met Cys His Phe Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Arg

1 5 10 15

Pro Gly Gly Gly
20

10

<210> 6

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Péptido mimético de EPO

<400> 6

Gly Gly Leu Tyr Leu Cys Arg Phe Gly Pro Val Thr Trp Asp Cys Gly
1 5 10 15

Tyr Lys Gly Gly
20

<210> 7

20 <211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de EPO

25 <400> 7

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys
20

<210> 8

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de EPO

<400> 8

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro
1 5 10 15

Gln Gly Gly

10 <210> 9

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido mimético de EPO

<400> 9

Val Gly Asn Tyr Met Ala His Met Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Arg
1 5 10 15

Pro Gly Gly

<210> 10

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de EPO

<400> 10

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

25 Ile Cys

<210> 11

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de EPO

5 <400> 11

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Gln

<210> 12

<211> 20

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de EPO

<400> 12

Gly Gly Leu Tyr Ala Cys His Met Gly Pro Met Thr Trp Val Cys Gln

1 5 10 15

Pro Leu Arg Gly
20

15

<210> 13

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido mimético de EPO

<400> 13

Thr Ile Ala Gln Tyr Ile Cys Tyr Met Gly Pro Glu Thr Trp Glu Cys
1 5 10 15

Arg Pro Ser Pro Lys Ala
20

<210> 14

25 <211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de EPO

<400> 14

Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10

<210> 15

<211> 11

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de EPO

<400> 15

Tyr Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys
1 5 10

10

<210> 16

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Péptido mimético de EPO

<400> 16

Gly Gly Leu Tyr Leu Cys Arg Phe Gly Pro Val Thr Trp Asp Cys Gly
1 5 10 15

Tyr Lys Gly Gly
20

<210> 17

20 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de EPO

25 <400> 17

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly
20

<210> 18

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de EPO

<400> 18

Gly Gly Asp Tyr His Cys Arg Met Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Leu Gly Gly
20

5

<210> 19

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Inhibidor de MMP

<400> 19

Val Gly Asn Tyr Met Cys His Phe Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Arg
1 5 10 15

Pro Gly Gly Gly
20

<210> 20

15

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inhibidor de MMP

20

<400> 20

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

Pro Leu Gly Gly
20

<210> 21

<211> 19

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de EPO

<400> 21

Val Gly Asn Tyr Met Ala His Met Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Arg
1 5 10 15

Pro Gly Gly

<210> 22

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de EPO

<400> 22

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Gln

10 <210> 23

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido mimético de EPO

<400> 23

Gly Gly Leu Tyr Ala Cys His Met Gly Pro Met Thr Trp Val Cys Gln
1 5 10 15

Pro Leu Arg Gly
20

<210> 24

<211> 22

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de EPO

<400> 24

Thr Ile Ala Gln Tyr Ile Cys Tyr Met Gly Pro Glu Thr Trp Glu Cys
1 5 10 15

Arg Pro Ser Pro Lys Ala
20

25

<210> 25

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido mimético de EPO

<400> 25

Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10

<210> 26

<211> 11

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de EPO

<400> 26

Tyr Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys
1 5 10

15

<210> 27

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido mimético de EPO

<400> 27

Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10

<210> 28

25 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TMP

30 <400> 28

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

<210> 29

- <211> 14
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 5 <223> Péptido mimético de TPO
- <400> 29
- ```

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Lys Ala
1 5 10

```
- <210> 30
- <211> 14
- 10 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Péptido mimético de TPO
- <400> 30
- ```

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

```
- 15 <210> 31
- <211> 6
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
- <223> Péptido mimético de TPO
- <400> 31
- ```

Thr Leu Arg Glu Trp Leu
1 5

```
- <210> 32
- 25 <211> 10
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Péptido mimético de TPO
- 30 <400> 32
- ```

Gly Arg Val Arg Asp Gln Val Ala Gly Trp
1           5           10

```
- <210> 33

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Péptido mimético de TPO
 <400> 33
 Gly Arg Val Lys Asp Gln Ile Ala Gln Leu
 1 5 10
 <210> 34
 <211> 10
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido mimético de TPO
 <400> 34
 Gly Val Arg Asp Gln Val Ser Trp Ala Leu
 1 5 10
 15 <210> 35
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido mimético de TPO
 <400> 35
 Glu Ser Val Arg Glu Gln Val Met Lys Tyr
 1 5 10
 <210> 36
 25 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido mimético de TPO
 30 <400> 36
 Ser Val Arg Ser Gln Ile Ser Ala Ser Leu
 1 5 10
 <210> 37

- <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Péptido mimético de TPO
 <400> 37
- | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Val | Arg | Glu | Thr | Val | Tyr | Arg | His | Met |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 |
- <210> 38
 <211> 11
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido mimético de TPO
 <400> 38
- | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Val | Arg | Glu | Val | Ile | Val | Met | His | Met | Leu |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | |
- 15 <210> 39
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido mimético de TPO
 <400> 39
- | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Arg | Val | Arg | Asp | Gln | Ile | Trp | Ala | Ala | Leu |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | |
- <210> 40
 25 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido mimético de TPO
 30 <400> 40
- | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Gly | Val | Arg | Asp | Gln | Ile | Leu | Ile | Trp | Leu |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | |
- <210> 41

- <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Péptido mimético de TPO
 <400> 41
- | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Arg | Val | Arg | Asp | Gln | Ile | Met | Leu | Ser | Leu |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | |
- <210> 42
 <211> 10
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido mimético de TPO
 <400> 42
- | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Cys | Thr | Leu | Arg | Gln | Trp | Leu | Gln | Gly | Cys |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 |
- 15 <210> 43
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido mimético de TPO
 <400> 43
- | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Cys | Thr | Leu | Gln | Glu | Phe | Leu | Glu | Gly | Cys |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 |
- <210> 44
 25 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido mimético de TPO
 30 <400> 44
- | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Cys | Thr | Arg | Thr | Glu | Trp | Leu | His | Gly | Cys |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 |
- <210> 45

- <211> 12
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 5 <223> Péptido mimético de TPO
- <400> 45
- ```

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

```
- <210> 46
- <211> 12
- 10 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Péptido mimético de TPO
- <400> 46
- ```

Cys Thr Leu Arg Glu Trp Val Phe Ala Gly Leu Cys
1           5           10

```
- 15 <210> 47
- <211> 13
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
- <223> Péptido mimético de TPO
- <400> 47
- ```

Cys Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ile Leu Leu Gly Met Cys
1 5 10

```
- <210> 48
- 25 <211> 14
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Péptido mimético de TPO
- 30 <400> 48
- ```

Cys Thr Leu Ala Glu Phe Leu Ala Ser Gly Val Glu Gln Cys
1           5           10

```
- <210> 49

<211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Péptido mimético de TPO
 <400> 49
 Cys Ser Leu Gln Glu Phe Leu Ser His Gly Gly Tyr Val Cys
 1 5 10
 <210> 50
 <211> 14
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido mimético de TPO
 <400> 50
 Cys Thr Leu Arg Glu Phe Leu Asp Pro Thr Thr Ala Val Cys
 1 5 10
 15 <210> 51
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido mimético de TPO
 <400> 51
 Cys Thr Leu Lys Glu Trp Leu Val Ser His Glu Val Trp Cys
 1 5 10
 <210> 52
 25 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido mimético de TPO
 30 <400> 52
 Arg Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Met
 1 5 10
 <210> 53
 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de TPO

5 <400> 53

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

<210> 54

<211> 10

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de TPO

<400> 54

Glu	Arg	Gly	Pro	Phe	Trp	Ala	Lys	Ala	Cys
1				5					10

15 <210> 55

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Péptido mimético de TPO

<400> 55

Arg	Glu	Gly	Pro	Arg	Cys	Val	Met	Trp	Met
1				5					10

<210> 56

<211> 14

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de TPO

<400> 56

Cys	Gly	Thr	Glu	Gly	Pro	Thr	Leu	Ser	Thr	Trp	Leu	Asp	Cys
1				5								10	

30

<210> 57

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de TPO

<400> 57

Cys Glu Gln Asp Gly Pro Thr Leu Leu Glu Trp Leu Lys Cys
1 5 10

<210> 58

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de TPO

<400> 58

Cys Glu Leu Val Gly Pro Ser Leu Met Ser Trp Leu Thr Cys
1 5 10

<210> 59

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de TPO

<400> 59

Cys Leu Thr Gly Pro Phe Val Thr Gln Trp Leu Tyr Glu Cys
1 5 10

<210> 60

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de TPO

<400> 60

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

<210> 61

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de TPO

<400> 61

Cys Ala Asp Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Ile Ser Phe Cys
1 5 10

5 <210> 62

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Péptido mimético de TPO

<400> 62

Gly Gly Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu His Gly Gly Phe Cys Gly Gly
1 5 10 15

<210> 63

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de TPO

<400> 63

Gly Gly Cys Ala Asp Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Ile Ser Phe Cys
1 5 10 15

20 Gly Gly

<210> 64

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Péptido mimético de TPO

<400> 64

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

Pro Lys Asn

<210> 65

30 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de TPO

5 <400> 65

Leu Ala Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu His Gly Asn Gly
1 5 10 15

Arg Asp Thr

<210> 66

<211> 19

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de TPO

<400> 66

His Gly Arg Val Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Lys Thr Gln Val Ala
1 5 10 15

Thr Lys Lys

15 <210> 67

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Péptido mimético de TPO

<400> 67

Thr Ile Lys Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Lys Ser Arg Glu His
1 5 10 15

Thr Ser

<210> 68

<211> 18

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de TPO

<400> 68

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

Ala Ser

<210> 69

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido mimético de TPO

<400> 69

Ser Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Thr Ser Arg Thr Pro
1 5 10 15

His Ser

10 <210> 70

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 70

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

Val Gly

<210> 71

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 71

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

Val Gln

25

<210> 72

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

5 <400> 72

Ala Leu Arg Asp Gly Pro Thr Leu Lys Gln Trp Leu Glu Tyr Arg Arg
1 5 10 15

Gln Ala

<210> 73

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 73

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

Met Gly

15 <210> 74

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 74

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

Ala Gln

<210> 75

<211> 18

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 75

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

Met Met

<210> 76

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 76

Trp Met Pro Glu Gly Pro Thr Leu Lys Gln Trp Leu Phe His Gly Arg
1 5 10 15

Gly Gln

10 <210> 77

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 77

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

Met Val

<210> 78

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 78

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

25 Gly Met

<210> 79

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

5 <400> 79

Glu Leu Arg Gln Gly Pro Thr Leu His Glu Trp Leu Gln His Leu Ala
1 5 10 15

Ser Lys

<210> 80

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 80

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

Asn Pro

15 <210> 81

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 81

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

Val Gly

<210> 82

<211> 18

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 82

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

Cys Ala

<210> 83

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 83

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

Gly Phe

10 <210> 84

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 84

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

Leu Val

<210> 85

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 85

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

Ser Val

25

<210> 86

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

5 <400> 86

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

Trp Gln

<210> 87

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 87

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

Trp Gly

15 <210> 88

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 88

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

Leu Gln

<210> 89

<211> 18

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 89

Trp Cys Lys Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Arg Trp Gly Phe
1 5 10 15

Leu Cys

<210> 90

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 90

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

Met Gln

10 <210> 91

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 91

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

Ala Lys

<210> 92

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 92

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

Gly Ala

25

<210> 93

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

5 <400> 93

Cys Trp Glu Gly Gly Pro Thr Leu Lys Glu Trp Leu Gln Cys Leu Val
1 5 10 15

Glu Arg

<210> 94

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 94

Cys Arg Gly Gly Gly Pro Thr Leu His Gln Trp Leu Ser Cys Phe Arg
1 5 10 15

Trp Gln

15 <210> 95

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 95

Cys Arg Asp Gly Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Cys Leu Gln
1 5 10 15

Gln Lys

<210> 96

<211> 18

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 96

Glu Leu Arg Ser Gly Pro Thr Leu Lys Glu Trp Leu Val Trp Arg Leu
1 5 10 15

Ala Gln

<210> 97

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 97

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

Val Gln

10 <210> 98

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia peptídica sintetizada

<400> 98

Thr Cys Glu Gln Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Leu Cys Arg Gln
1 5 10 15

Gly Arg

<210> 99

<211> 5

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 99

Trp Asp Pro Trp Thr
1 5

25

<210> 100

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 100

Trp Asp Pro Trp Thr Cys
1 5

5 <210> 101

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 101

Trp Asp Pro Trp Thr Cys
1 5

<210> 102

<211> 7

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<220>

20 <221> misc_feature

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa es un residuo de aminoácido ácido o neutro

<400> 102

Cys Xaa Trp Asp Pro Trp Thr
1 5

25 <210> 103

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<220>

<221> misc_feature

<222>(2) .. (2)

<223>Xaa puede ser un aminoácido que se produce de manera natural

<400> 103

Cys Xaa Trp Asp Pro Trp Thr Cys
1 5

<210> 104

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 104

Pro Ile Arg Gln Glu Glu Cys Asp Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Trp Glu Val
20

10

<210> 105

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 105

Thr Asn Ile Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Asp His
1 5 10 15

Met Pro Gly Lys
20

<210> 106

20 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

25 <400> 106

Trp Tyr Glu Gln Asp Ala Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Ala Glu Val
20

<210> 107

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

5 <400> 107

Asn Arg Leu Gln Glu Val Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Glu Asn Val
20

<210> 108

<211> 20

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 108

Ala Ala Thr Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Pro Arg Ser
20

15 <210> 109

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 109

Leu Arg His Gln Glu Gly Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Phe Asp Trp
20

<210> 110

<211> 20

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 110

Val Pro Arg Gln Lys Asp Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Tyr Val Gly
20

<210> 111

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 111

Ser Ile Ser His Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Gln Val Gly
20

10

<210> 112

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 112

Trp Ala Ala Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Gly Arg Met
20

<210> 113

20 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

25 <400> 113

Thr Trp Pro Gln Asp Lys Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Gly Ser Thr
20

<210> 114

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 114

Gly His Ser Gln Glu Glu Cys Gly Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Gly Thr Ser
20

<210> 115

10 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

15 <400> 115

Gln His Trp Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Asp His
1 5 10 15

Met Pro Ser Lys
20

<210> 116

<211> 20

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 116

Asn Val Arg Gln Glu Lys Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Pro Val Arg
20

25 <210> 117

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 117

Lys Ser Gly Gln Val Glu Cys Asn Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Pro Arg Asn
20

<210> 118

5 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

10 <400> 118

Val Lys Thr Gln Glu His Cys Asp Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Arg Glu Trp
20

<210> 119

<211> 20

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 119

Ala Trp Gly Gln Glu Gly Cys Asp Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Leu Pro Met
20

20 <210> 120

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 120

Pro Val Asn Gln Glu Asp Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Pro Pro Met
20

<210> 121

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 121

Arg Ala Pro Gln Glu Asp Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Ala His
1 5 10 15

Met Asp Ile Lys
20

10 <210> 122

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 122

His Gly Gln Asn Met Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Phe Arg Tyr
20

<210> 123

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 123

Pro Arg Leu Gln Glu Glu Cys Val Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Pro Leu Arg
20

25 <210> 124

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 124

Arg Thr Thr Gln Glu Lys Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Glu Ser Gln
20

<210> 125

<211> 20

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 125

Gln Thr Ser Gln Glu Asp Cys Val Trp Asp Pro Trp Thr Cys Asp His
1 5 10 15

Met Val Ser Ser
20

15

<210> 126

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 126

Gln Val Ile Gly Arg Pro Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Leu Glu Gly Leu
20

<210> 127

25 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 127

Trp Ala Gln Gln Glu Glu Cys Ala Trp Asp Pro Trp Thr Cys Asp His
1 5 10 15

Met Val Gly Leu
20

<210> 128

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 128

Leu Pro Gly Gln Glu Asp Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Val Arg Ser
20

10

<210> 129

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 129

Pro Met Asn Gln Val Glu Cys Asp Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Pro Arg Ser
20

<210> 130

20 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

25 <400> 130

Phe Gly Trp Ser His Gly Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Gly Ser Thr
20

<210> 131

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 131

Lys Ser Thr Gln Asp Asp Cys Asp Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Val Gly Pro
20

<210> 132

10 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

15 <400> 132

Gly Pro Arg Ile Ser Thr Cys Gln Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Asp Gln Leu
20

<210> 133

<211> 20

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 133

Ser Thr Ile Gly Asp Met Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Ala His
1 5 10 15

Met Gln Val Asp
20

25 <210> 134

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 134

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

Leu Gln Gly Trp
20

<210> 135

5 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

10 <400> 135

Val Leu Gly Gly Gln Gly Cys Gln Trp Asp Pro Trp Thr Cys Ser His
1 5 10 15

Leu Glu Asp Gly
20

<210> 136

<211> 20

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 136

Thr Thr Ile Gly Ser Met Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Ala His
1 5 10 15

Met Gln Gly Gly
20

20 <210> 137

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 137

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

Met Gln Ser Gly
20

<210> 138

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 138

Thr Thr Ile Gly Ser Met Cys Gln Trp Asp Pro Trp Thr Cys Ala His
1 5 10 15

Met Gln Gly Gly
20

10 <210> 139

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 139

Trp Val Asn Glu Val Val Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Asn His
1 5 10 15

Trp Asp Thr Pro
20

<210> 140

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 140

Val Val Gln Val Gly Met Cys Gln Trp Asp Pro Trp Thr Cys Lys His
1 5 10 15

Met Arg Leu Gln
20

25

<210> 141

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 141

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

Leu Val Glu Val
20

<210> 142

<211> 20

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 142

Gln Gly Met Lys Met Phe Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Ala His
1 5 10 15

Ile Val Tyr Arg
20

15

<210> 143

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 143

Thr Thr Ile Gly Ser Met Cys Gln Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His
1 5 10 15

Met Gln Gly Gly
20

<210> 144

25 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 144

Thr Ser Gln Arg Val Gly Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Gln His
1 5 10 15

Leu Thr Tyr Thr
20

<210> 145

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 145

Gln Trp Ser Trp Pro Pro Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Gln Thr
1 5 10 15

Val Trp Pro Ser
20

10

<210> 146

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Polipéptido de unión a Ang-2

<400> 146

Gly Thr Ser Pro Ser Phe Cys Gln Trp Asp Pro Trp Thr Cys Ser His
1 5 10 15

Met Val Gln Gly
20

<210> 147

20 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

25 <400> 147

Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met
1 5 10

<210> 148

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 148

Gln Asn Tyr Lys Pro Leu Asp Glu Leu Asp Ala Thr Leu Tyr Glu His
1 5 10 15

Phe Ile Phe His Tyr Thr
20

<210> 149

<211> 22

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 149

Leu Asn Phe Thr Pro Leu Asp Glu Leu Glu Gln Thr Leu Tyr Glu Gln
1 5 10 15

Trp Thr Leu Gln Gln Ser
20

15

<210> 150

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 150

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

Trp Thr Leu Gln His Gln
20

<210> 151

25 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 151

```
Val Lys Phe Lys Pro Leu Asp Ala Leu Glu Gln Thr Leu Tyr Glu His
1           5           10           15
Trp Met Phe Gln Gln Ala
                20
```

<210> 152

5 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

10 <400> 152

```
Val Lys Tyr Lys Pro Leu Asp Glu Leu Asp Glu Ile Leu Tyr Glu Gln
1           5           10           15
Gln Thr Phe Gln Glu Arg
                20
```

<210> 153

<211> 22

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 153

```
Thr Asn Phe Met Pro Met Asp Asp Leu Glu Gln Arg Leu Tyr Glu Gln
1           5           10           15
Phe Ile Leu Gln Gln Gly
                20
```

20 <210> 154

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 154

```
Ser Lys Phe Lys Pro Leu Asp Glu Leu Glu Gln Thr Leu Tyr Glu Gln
1           5           10           15
Trp Thr Leu Gln His Ala
                20
```

<210> 155

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 155

Gln Lys Phe Gln Pro Leu Asp Glu Leu Glu Gln Thr Leu Tyr Glu Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Ala
20

<210> 156

10 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

15 <400> 156

Gln Asn Phe Lys Pro Met Asp Glu Leu Glu Asp Thr Leu Tyr Lys Gln
1 5 10 15

Phe Leu Phe Gln His Ser
20

<210> 157

<211> 22

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 157

Tyr Lys Phe Thr Pro Leu Asp Asp Leu Glu Gln Thr Leu Tyr Glu Gln
1 5 10 15

Trp Thr Leu Gln His Val
20

25 <210> 158

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 158

Gln Glu Tyr Glu Pro Leu Asp Glu Leu Asp Glu Thr Leu Tyr Asn Gln
1 5 10 15

Trp Met Phe His Gln Arg
20

<210> 159

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 159

Ser Asn Phe Met Pro Leu Asp Glu Leu Glu Gln Thr Leu Tyr Glu Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln His Gln
20

<210> 160

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 160

Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 161

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 161

Gln Lys Phe Gln Pro Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr Leu Tyr Lys Gln
1 5 10 15

Trp Thr Leu Gln Gln Arg
20

<210> 162

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 162

Val Lys Tyr Lys Pro Leu Asp Glu Leu Asp Glu Trp Leu Tyr His Gln
1 5 10 15

Phe Thr Leu His His Gln
20

10 <210> 163

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 163

Gln Lys Phe Met Pro Leu Asp Glu Leu Asp Glu Ile Leu Tyr Glu Gln
1 5 10 15

Phe Met Phe Gln Gln Ser
20

<210> 164

<211> 22

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 164

Gln Thr Phe Gln Pro Leu Asp Asp Leu Glu Glu Tyr Leu Tyr Glu Gln
1 5 10 15

Trp Ile Arg Arg Tyr His
20

25 <210> 165

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 165

```
Glu Asp Tyr Met Pro Leu Asp Ala Leu Asp Ala Gln Leu Tyr Glu Gln
1          5          10          15

Phe Ile Leu Leu His Gly
          20
```

<210> 166

10 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

15 <400> 166

```
His Thr Phe Gln Pro Leu Asp Glu Leu Glu Thr Leu Tyr Tyr Gln
1          5          10          15

Trp Leu Tyr Asp Gln Leu
          20
```

<210> 167

<211> 22

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 167

```
Tyr Lys Phe Asn Pro Met Asp Glu Leu Glu Gln Thr Leu Tyr Glu Glu
1          5          10          15

Phe Leu Phe Gln His Ala
          20
```

25 <210> 168

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 168

Thr Asn Tyr Lys Pro Leu Asp Glu Leu Asp Ala Thr Leu Tyr Glu His
1 5 10 15

Trp Ile Leu Gln His Ser
20

<210> 169

<211> 22

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 169

Gln Lys Phe Lys Pro Leu Asp Glu Leu Glu Gln Thr Leu Tyr Glu Gln
1 5 10 15

Trp Thr Leu Gln Gln Arg
20

10

<210> 170

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 170

Thr Lys Phe Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Gln Thr Leu Tyr Glu Gln
1 5 10 15

Trp Thr Leu Gln Gln Arg
20

<210> 171

20 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a Ang-2

25 <400> 171

Thr Asn Phe Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Gln Thr Leu Tyr Glu Gln
1 5 10 15

Trp Thr Leu Gln Gln Arg
20

<210> 172

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 172

```
Lys Phe Asn Pro Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr Leu Tyr Glu Gln Phe
1           5           10           15

Thr Phe Gln Gln
                20
```

10 <210> 173

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 Page 48 of 212

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 173

```
Ala Gly Gly Met Arg Pro Tyr Asp Gly Met Leu Gly Trp Pro Asn Tyr
1           5           10           15

Asp Val Gln Ala
                20
```

<210> 174

20 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

25 <400> 174

```
Gln Thr Trp Asp Asp Pro Cys Met His Ile Leu Gly Pro Val Thr Trp
1           5           10           15

Arg Arg Cys Ile
                20
```

<210> 175

<211> 20

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 175

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

Gln Arg Ile Val
20

5 <210> 176

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 176

Ser Gly Gln Leu Arg Pro Cys Glu Glu Ile Phe Gly Cys Gly Thr Gln
1 5 10 15

Asn Leu Ala Leu
20

<210> 177

<211> 20

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 177

Phe Gly Asp Lys Arg Pro Leu Glu Cys Met Phe Gly Gly Pro Ile Gln
1 5 10 15

Leu Cys Pro Arg
20

20

<210> 178

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Polipéptido de unión a Ang-2

<400> 178

Gly Gln Asp Leu Arg Pro Cys Glu Asp Met Phe Gly Cys Gly Thr Lys
1 5 10 15

Asp Trp Tyr Gly
20

<210> 179

<211> 14

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 179

Lys Arg Pro Cys Glu Glu Ile Phe Gly Gly Cys Thr Tyr Gln
1 5 10

10 <210> 180

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 180

Gly Phe Glu Tyr Cys Asp Gly Met Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys
1 5 10 15

Asp Lys Gln Thr
20

<210> 181

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 181

Lys Leu Glu Tyr Cys Asp Gly Met Glu Asp Pro Phe Thr Gln Gly Cys
1 5 10 15

Asp Asn Gln Ser
20

25

<210> 182

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 182

Leu Gln Glu Trp Cys Glu Gly Val Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys
1 5 10 15

Glu Lys Gln Arg
20

<210> 183

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 183

Ala Gln Asp Tyr Cys Glu Gly Met Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys
1 5 10 15

Glu Met Gln Lys
20

<210> 184

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 184

Leu Leu Asp Tyr Cys Glu Gly Val Gln Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys
1 5 10 15

Glu Asn Leu Asp
20

<210> 185

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 185

His Gln Glu Tyr Cys Glu Gly Met Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys
1 5 10 15

Glu Tyr Gln Gly
20

<210> 186

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 186

Met Leu Asp Tyr Cys Glu Gly Met Asp Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys
1 5 10 15

Asp Lys Gln Met
20

10 <210> 187

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 187

Leu Gln Asp Tyr Cys Glu Gly Val Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys
1 5 10 15

Glu Asn Gln Arg
20

<210> 188

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a Ang-2

<400> 188

Leu Gln Asp Tyr Cys Glu Gly Val Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys
1 5 10 15

Glu Lys Gln Arg
20

25 <210> 189

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 189

Phe Asp Tyr Cys Glu Gly Val Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys Asp
1 5 10 15

Asn His

<210> 190

10 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 190

Thr Gly Tyr Thr Glu Tyr Thr Glu Glu Trp Pro Met Gly Phe Gly Tyr
1 5 10 15

Gln Trp Ser Phe
20

<210> 191

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

25 <400> 191

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

Met Pro Pro Gly
20

<210> 192

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

5 <400> 192

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

Trp Tyr Tyr Gly
20

<210> 193

<211> 20

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 193

15 Val Val Lys Ala Pro His Phe Glu Phe Leu Ala Pro Pro His Phe His

1 5 10 15

Glu Phe Pro Phe
20

<210> 194

<211> 20

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 194

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

Met Leu Trp Leu
20

25

<210> 195

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

5 <400> 195

Val Asn Phe Pro Lys Val Pro Glu Asp Val Glu Pro Trp Pro Trp Ser
1 5 10 15

Leu Lys Leu Tyr
20

<210> 196

<211> 20

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 196

Thr Trp His Pro Lys Thr Tyr Glu Glu Phe Ala Leu Pro Phe Phe Val
1 5 10 15

Pro Glu Ala Pro
20

15

<210> 197

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 197

Trp His Phe Gly Thr Pro Tyr Ile Gln Gln Gln Pro Gly Val Tyr Trp
1 5 10 15

Leu Gln Ala Pro
20

25

<210> 198

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 198

Val Trp Asn Tyr Gly Pro Phe Phe Met Asn Phe Pro Asp Ser Thr Tyr
1 5 10 15

Phe Leu His Glu
20

5 <210> 199

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 199

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

Pro Ala Asp Phe
20

<210> 200

15 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 200

Phe Trp Asp Gly Asn Gln Pro Pro Asp Ile Leu Val Asp Trp Pro Trp
1 5 10 15

Asn Pro Pro Val
20

<210> 201

<211> 20

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 201

Phe Tyr Ser Leu Glu Trp Leu Lys Asp His Ser Glu Phe Phe Gln Thr
1 5 10 15

Val Thr Glu Trp
20

<210> 202

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

10 <400> 202

Gln Phe Met Glu Leu Leu Lys Phe Phe Asn Ser Pro Gly Asp Ser Ser
1 5 10 15

His His Phe Leu
20

<210> 203

<211> 20

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 203

Thr Asn Val Asp Trp Ile Ser Asn Asn Trp Glu His Met Lys Ser Phe
1 5 10 15

Phe Thr Glu Asp
20

20

<210> 204

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 204

Pro Asn Glu Lys Pro Tyr Gln Met Gln Ser Trp Phe Pro Pro Asp Trp
1 5 10 15

Pro Val Pro Tyr
20

<210> 205

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 205

Trp Ser His Thr Glu Trp Val Pro Gln Val Trp Trp Lys Pro Pro Asn
1 5 10 15

His Phe Tyr Val
20

10

<210> 206

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 206

Trp Gly Glu Trp Ile Asn Asp Ala Gln Val His Met His Glu Gly Phe
1 5 10 15

Ile Ser Glu Ser
20

20 <210> 207

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 207

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

Trp His Ile Ala
20

<210> 208

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 208

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

10 Val Leu Glu Leu
20

<210> 209

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 209

Ile His Gly Cys Trp Phe Thr Glu Glu Gly Cys Val Trp Gln
1 5 10

20 <210> 210

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 210

Tyr Met Gln Cys Gln Phe Ala Arg Asp Gly Cys Pro Gln Trp
1 5 10

<210> 211

30 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural,
generada aleatoriamente.

<400> 211

Lys Leu Gln Cys Gln Tyr Ser Glu Ser Gly Cys Pro Thr Ile
1 5 10

<210> 212

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural,
generada aleatoriamente.

<400> 212

Phe Leu Gln Cys Glu Ile Ser Gly Gly Ala Cys Pro Ala Pro
1 5 10

<210> 213

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural,
generada aleatoriamente.

<400> 213

Lys Leu Gln Cys Glu Phe Ser Thr Ser Gly Cys Pro Asp Leu
1 5 10

<210> 214

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural,
generada aleatoriamente.

<400> 214

Lys Leu Gln Cys Glu Phe Ser Thr Gln Gly Cys Pro Asp Leu
1 5 10

<210> 215

<211> 14

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 215

Lys Leu Gln Cys Glu Phe Ser Thr Ser Gly Cys Pro Trp Leu
1 5 10

10

<210> 216

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 216

Ile Gln Gly Cys Trp Phe Thr Glu Glu Gly Cys Pro Trp Gln
1 5 10

20

<210> 217

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido terapéuticamente activo de secuencia que se produce de manera no natural, generada aleatoriamente.

<400> 217

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

Gly Phe

<210> 218

30

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 218

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

Gly Phe

5 <210> 219

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 219

Lys Asp Leu Cys Ala Met Trp His Trp Met Cys Lys Pro Pro
1 5 10

<210> 220

<211> 14

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 220

Lys Asp Leu Cys Lys Met Trp Lys Trp Met Cys Lys Pro Pro
1 5 10

20

<210> 221

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 221

Lys Asp Leu Cys Lys Met Trp His Trp Met Cys Lys Pro Lys
1 5 10

<210> 222

30 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 222

5 Trp Tyr Pro Cys Tyr Glu Phe His Phe Trp Cys Tyr Asp Leu
1 5 10

<210> 223

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 223

Trp Tyr Pro Cys Tyr Glu Gly His Phe Trp Cys Tyr Asp Leu
1 5 10

<210> 224

15 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

20 <400> 224

Ile Phe Gly Cys Lys Trp Trp Asp Val Gln Cys Tyr Gln Phe
1 5 10

<210> 225

<211> 14

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 225

Ile Phe Gly Cys Lys Trp Trp Asp Val Asp Cys Tyr Gln Phe
1 5 10

30 <210> 226

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 226

Ala Asp Trp Cys Val Ser Pro Asn Trp Phe Cys Met Val Met
1 5 10

<210> 227

5 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

10 <400> 227

His Lys Phe Cys Pro Trp Trp Ala Leu Phe Cys Trp Asp Phe
1 5 10

<210> 228

<211> 14

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 228

Lys Asp Leu Cys Lys Met Trp His Trp Met Cys Lys Pro Pro
1 5 10

20 <210> 229

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 229

Ile Asp Lys Cys Ala Ile Trp Gly Trp Met Cys Pro Pro Leu
1 5 10

<210> 230

<211> 14

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 230

Trp Tyr Pro Cys Gly Glu Phe Gly Met Trp Cys Leu Asn Val
1 5 10

<210> 231

<211> 11

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 231

Trp Phe Thr Cys Leu Trp Asn Cys Asp Asn Glu
1 5 10

10

<210> 232

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 232

His Thr Pro Cys Pro Trp Phe Ala Pro Leu Cys Val Glu Trp
1 5 10

<210> 233

20 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

25 <400> 233

Lys Glu Trp Cys Trp Arg Trp Lys Trp Met Cys Lys Pro Glu
1 5 10

<210> 234

<211> 14

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 234

Phe Glu Thr Cys Pro Ser Trp Ala Tyr Phe Cys Leu Asp Ile
1 5 10

<210> 235

<211> 14

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 235

Ala Tyr Lys Cys Glu Ala Asn Asp Trp Gly Cys Trp Trp Leu
1 5 10

10 <210> 236

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 236

Asn Ser Trp Cys Glu Asp Gln Trp His Arg Cys Trp Trp Leu
1 5 10

<210> 237

<211> 14

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 237

Trp Ser Ala Cys Tyr Ala Gly His Phe Trp Cys Tyr Asp Leu
1 5 10

25

<210> 238

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 238

Ala Asn Trp Cys Val Ser Pro Asn Trp Phe Cys Met Val Met
1 5 10

<210> 239

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 239

```

Trp Thr Glu Cys Tyr Gln Gln Glu Phe Trp Cys Trp Asn Leu
1           5           10

```

<210> 240

10 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

15 <400> 240

```

Glu Asn Thr Cys Glu Arg Trp Lys Trp Met Cys Pro Pro Lys
1           5           10

```

<210> 241

<211> 14

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 241

```

Trp Leu Pro Cys His Gln Glu Gly Phe Trp Cys Met Asn Phe
1           5           10

```

25 <210> 242

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 242

```

Ser Thr Met Cys Ser Gln Trp His Trp Met Cys Asn Pro Phe
1           5           10

```

<210> 243

<211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Péptido de unión a miostatina
 <400> 243

```

Ile Phe Gly Cys His Trp Trp Asp Val Asp Cys Tyr Gln Phe
1           5           10

```

<210> 244
 <211> 14
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido de unión a miostatina
 <400> 244

```

Ile Tyr Gly Cys Lys Trp Trp Asp Ile Gln Cys Tyr Asp Ile
1           5           10

```

15 <210> 245
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido de unión a miostatina
 <400> 245

```

Pro Asp Trp Cys Ile Asp Pro Asp Trp Trp Cys Lys Phe Trp
1           5           10

```

<210> 246
 25 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido de unión a miostatina
 30 <400> 246

```

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

```

<210> 247
 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

5 <400> 247

Trp Gln Glu Cys Tyr Arg Glu Gly Phe Trp Cys Leu Gln Thr
1 5 10

<210> 248

<211> 14

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 248

Trp Phe Asp Cys Tyr Gly Pro Gly Phe Lys Cys Trp Ser Pro
1 5 10

15 <210> 249

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 249

Gly Val Arg Cys Pro Lys Gly His Leu Trp Cys Leu Tyr Pro
1 5 10

<210> 250

<211> 14

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 250

His Trp Ala Cys Gly Tyr Trp Pro Trp Ser Cys Lys Trp Val
1 5 10

30

<210> 251

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 251

5 Gly Pro Ala Cys His Ser Pro Trp Trp Trp Cys Val Phe Gly
1 5 10

<210> 252

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 252

Thr Thr Trp Cys Ile Ser Pro Met Trp Phe Cys Ser Gln Gln
1 5 10

<210> 253

15 $\langle 211 \rangle$ 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

20 <400> 253

His Lys Phe Cys Pro Pro Trp Ala Ile Phe Cys Trp Asp Phe
1 5 10

<210> 254

<211> 14

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 254

Pro Asp Trp Cys Val Ser Pro Arg Trp Tyr Cys Asn Met Trp
1 5 10

30 <210> 255

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 255

Val	Trp	Lys	Cys	His	Trp	Phe	Gly	Met	Asp	Cys	Glu	Pro	Thr
1				5					10				

<210> 256

5 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

10 <400> 256

Lys	Lys	His	Cys	Gln	Ile	Trp	Thr	Trp	Met	Cys	Ala	Pro	Lys
1				5					10				

<210> 257

<211> 14

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 257

Trp	Phe	Gln	Cys	Gly	Ser	Thr	Leu	Phe	Trp	Cys	Tyr	Asn	Leu
1				5					10				

20 <210> 258

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 258

Trp	Ser	Pro	Cys	Tyr	Asp	His	Tyr	Phe	Tyr	Cys	Tyr	Thr	Ile
1				5					10				

<210> 259

<211> 14

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 259

Ser Trp Met Cys Gly Phe Phe Lys Glu Val Cys Met Trp Val
1 5 10

<210> 260

<211> 14

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 260

10 Glu Met Leu Cys Met Ile His Pro Val Phe Cys Asn Pro His
1 5 10

<210> 261

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 261

Leu Lys Thr Cys Asn Leu Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Leu
1 5 10

<210> 262

20 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

25 <400> 262

Val Val Gly Cys Lys Trp Tyr Glu Ala Trp Cys Tyr Asn Lys
1 5 10

<210> 263

<211> 14

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 263

Pro Ile His Cys Thr Gln Trp Ala Trp Met Cys Pro Pro Thr
1 5 10

<210> 264

<211> 14

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 264

Asp Ser Asn Cys Pro Trp Tyr Phe Leu Ser Cys Val Ile Phe
1 5 10

10 <210> 265

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 265

His Ile Trp Cys Asn Leu Ala Met Met Lys Cys Val Glu Met
1 5 10

<210> 266

<211> 14

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 266

Asn Leu Gln Cys Ile Tyr Phe Leu Gly Lys Cys Ile Tyr Phe
1 5 10

25 <210> 267

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 267

Ala Trp Arg Cys Met Trp Phe Ser Asp Val Cys Thr Pro Gly
1 5 10

<210> 268

<211> 14

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 268

Trp Phe Arg Cys Phe Leu Asp Ala Asp Trp Cys Thr Ser Val
1 5 10

10 <210> 269

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 269

Glu Lys Ile Cys Gln Met Trp Ser Trp Met Cys Ala Pro Pro
1 5 10

<210> 270

<211> 14

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 270

Trp Phe Tyr Cys His Leu Asn Lys Ser Glu Cys Thr Glu Pro
1 5 10

25 <210> 271

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 271

Phe Trp Arg Cys Ala Ile Gly Ile Asp Lys Cys Lys Arg Val
1 5 10

<210> 272

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 272

Asn Leu Gly Cys Lys Trp Tyr Glu Val Trp Cys Phe Thr Tyr
1 5 10

<210> 273

10 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

15 <400> 273

Ile Asp Leu Cys Asn Met Trp Asp Gly Met Cys Tyr Pro Pro
1 5 10

<210> 274

<211> 14

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 274

Glu Met Pro Cys Asn Ile Trp Gly Trp Met Cys Pro Pro Val
1 5 10

25 <210> 275

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 275

Trp Phe Arg Cys Val Leu Thr Gly Ile Val Asp Trp Ser Glu Cys Phe
1 5 10 15

Gly Leu

<210> 276

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 276

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

Pro Phe

<210> 277

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

15 <400> 277

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

Leu Trp

<210> 278

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 278

Tyr Pro Thr Cys Ser Glu Lys Phe Trp Ile Tyr Gly Gln Thr Cys Val
1 5 10 15

Leu Trp

25 <210> 279

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 279

Leu Gly Pro Cys Pro Ile His His Gly Pro Trp Pro Gln Tyr Cys Val
1 5 10 15

Tyr Trp

<210> 280

<211> 18

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 280

Pro Phe Pro Cys Glu Thr His Gln Ile Ser Trp Leu Gly His Cys Leu
1 5 10 15

10 Ser Phe

<210> 281

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 281

His Trp Gly Cys Glu Asp Leu Met Trp Ser Trp His Pro Leu Cys Arg
1 5 10 15

Arg Pro

<210> 282

20 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

25 <400> 282

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

Ala Tyr

<210> 283

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

5 <400> 283

Ser His Trp Cys Glu Thr Thr Phe Trp Met Asn Tyr Ala Lys Cys Val
1 5 10 15

His Ala

<210> 284

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 284

Leu Pro Lys Cys Thr His Val Pro Phe Asp Gln Gly Gly Phe Cys Leu
1 5 10 15

Trp Tyr

15 <210> 285

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 285

Phe Ser Ser Cys Trp Ser Pro Val Ser Arg Gln Asp Met Phe Cys Val
1 5 10 15

Phe Tyr

<210> 286

<211> 17

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 286

Ser His Lys Cys Glu Tyr Ser Gly Trp Leu Gln Pro Leu Cys Tyr Arg
1 5 10 15

Pro

<210> 287

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 287

Pro Trp Trp Cys Gln Asp Asn Tyr Val Gln His Met Leu His Cys Asp
1 5 10 15

Ser Pro

10 <210> 288

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 288

Trp Phe Arg Cys Met Leu Met Asn Ser Phe Asp Ala Phe Gln Cys Val
1 5 10 15

Ser Tyr

<210> 289

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 289

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

25 Leu Gly

<210> 290

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 290

Phe Leu Ala Cys Phe Val Glu Phe Glu Leu Cys Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 291

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 291

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

Pro Leu

<210> 292

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 292

Pro Ser Ile Cys Glu Ser Tyr Ser Thr Met Trp Leu Pro Met Cys Gln
1 5 10 15

His Asn

<210> 293

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 293

Trp Leu Asp Cys His Asp Asp Ser Trp Ala Trp Thr Lys Met Cys Arg
1 5 10 15

Ser His

<210> 294

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 294

Tyr Leu Asn Cys Val Met Met Asn Thr Ser Pro Phe Val Glu Cys Val
1 5 10 15

Phe Asn

10 <210> 295

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 295

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

Phe Tyr

<210> 296

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 296

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

25 Ser Arg

<210> 297

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 297

5 Leu Pro Leu Cys Asn Leu Lys Glu Ile Ser His Val Gln Ala Cys Val
 1 5 10 15
 Leu Phe

<210> 298

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 298

 Ser Pro Glu Cys Ala Phe Ala Arg Trp Leu Gly Ile Glu Gln Cys Gln
 1 5 10 15
 Arg Asp

15 <210> 299

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 299

 Tyr Pro Gln Cys Phe Asn Leu His Leu Leu Glu Trp Thr Glu Cys Asp
 1 5 10 15
 Trp Phe

<210> 300

<211> 18

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 300

Arg Trp Arg Cys Glu Ile Tyr Asp Ser Glu Phe Leu Pro Lys Cys Trp
1 5 10 15

Phe Phe

<210> 301

<211> 14

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 301

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

10 <210> 302

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 302

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

Ala Leu

<210> 303

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 303

His His Glu Cys Glu Trp Met Ala Arg Trp Met Ser Leu Asp Cys Val
1 5 10 15

25 Gly Leu

<210> 304

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 304

Phe Pro Met Cys Gly Ile Ala Gly Met Lys Asp Phe Asp Phe Cys Val
1 5 10 15

Trp Tyr

5 <210> 305

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 305

Arg Asp Asp Cys Thr Phe Trp Pro Glu Trp Leu Trp Lys Leu Cys Glu
1 5 10 15

Arg Pro

<210> 306

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 306

Tyr Asn Phe Cys Ser Tyr Leu Phe Gly Val Ser Lys Glu Ala Cys Gln
1 5 10 15

20 Leu Pro

<210> 307

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 307

Ala His Trp Cys Glu Gln Gly Pro Trp Arg Tyr Gly Asn Ile Cys Met
1 5 10 15

Ala Tyr

<210> 308

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 308

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

Arg Ala

10 <210> 309

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 309

His Asn Val Cys Thr Ile Met Gly Pro Ser Met Lys Trp Phe Cys Trp
1 5 10 15

Asn Asp

<210> 310

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 310

Asn Asp Leu Cys Ala Met Trp Gly Trp Arg Asn Thr Ile Trp Cys Gln
1 5 10 15

25 Asn Ser

<210> 311

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 311

Pro Pro Phe Cys Gln Asn Asp Asn Asp Met Leu Gln Ser Leu Cys Lys
1 5 10 15

5 Leu Leu

<210> 312

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 312

Trp Tyr Asp Cys Asn Val Pro Asn Glu Leu Leu Ser Gly Leu Cys Arg
1 5 10 15

Leu Phe

<210> 313

15 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

20 <400> 313

Tyr Gly Asp Cys Asp Gln Asn His Trp Met Trp Pro Phe Thr Cys Leu
1 5 10 15

Ser Leu

<210> 314

<211> 18

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 314

Gly Trp Met Cys His Phe Asp Leu His Asp Trp Gly Ala Thr Cys Gln
1 5 10 15

Pro Asp

<210> 315

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 315

Tyr Phe His Cys Met Phe Gly Gly His Glu Phe Glu Val His Cys Glu
1 5 10 15

Ser Phe

10 <210> 316

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 316

Ala Tyr Trp Cys Trp His Gly Gln Cys Val Arg Phe
1 5 10

<210> 317

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 317

Ser Glu His Trp Thr Phe Thr Asp Trp Asp Gly Asn Glu Trp Trp Val
1 5 10 15

25 Arg Pro Phe

<210> 318

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 318

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

Ile Ser Lys Ala
 20

5 <210> 319

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 319

Ser Pro Pro Glu Glu Ala Leu Met Glu Trp Leu Gly Trp Gln Tyr Gly
 1 5 10 15

Lys Phe Thr

<210> 320

<211> 20

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 320

Ser Pro Glu Asn Leu Leu Asn Asp Leu Tyr Ile Leu Met Thr Lys Gln
 1 5 10 15

Glu Trp Tyr Gly
 20

20

<210> 321

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 321

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

Tyr Asp Arg Met
20

20

<210> 322

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 322

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

Gly His Ser

<210> 323

<211> 20

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 323

Asp Thr Arg Asp Ala Leu Phe Gln Glu Phe Tyr Glu Phe Val Arg Ser
1 5 10 15

Arg Leu Val Ile
20

20 <210> 324

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 324

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

Gln Tyr Trp His
20

<210> 325

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 325

Asn Asp Lys Ala His Phe Phe Glu Met Phe Met Phe Asp Val His Asn
1 5 10 15

Phe Val Glu Ser
20

<210> 326

<211> 20

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 326

Gln Thr Gln Ala Gln Lys Ile Asp Gly Leu Trp Glu Leu Leu Gln Ser
1 5 10 15

Ile Arg Asn Gln
20

15

<210> 327

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 327

Met Leu Ser Glu Phe Glu Glu Phe Leu Gly Asn Leu Val His Arg Gln
1 5 10 15

Glu Ala

<210> 328

25 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 328

Tyr Thr Pro Lys Met Gly Ser Glu Trp Thr Ser Phe Trp His Asn Arg
1 5 10 15

Ile His Tyr Leu
20

<210> 329

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 329

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

10

Ser Asp Met Lys
20

<210> 330

<211> 20

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 330

Phe Asp Val Glu Arg Asp Leu Met Arg Trp Leu Glu Gly Phe Met Gln
1 5 10 15

Ser Ala Ala Thr
20

20 <210> 331

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 331

His His Gly Trp Asn Tyr Leu Arg Lys Gly Ser Ala Pro Gln Trp Phe
1 5 10 15

Glu Ala Trp Val
20

<210> 332

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 332

Val Glu Ser Leu His Gln Leu Gln Met Trp Leu Asp Gln Lys Leu Ala
1 5 10 15

Ser Gly Pro His
20

<210> 333

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

15 <400> 333

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

Asp Asn

<210> 334

<211> 16

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 334

Glu Glu Leu Leu Arg Glu Phe Tyr Arg Phe Val Ser Ala Phe Asp Tyr
1 5 10 15

25 <210> 335

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 335

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

Met Pro Gly Gly
20

<210> 336

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 336

Tyr Arg Glu Met Ser Met Leu Glu Gly Leu Leu Asp Val Leu Glu Arg
1 5 10 15

Leu Gln His Tyr
20

10 <210> 337

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 337

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

Ser Met Met Gln
20

<210> 338

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 338

Trp Arg Glu His Phe Leu Asn Ser Asp Tyr Ile Arg Asp Lys Leu Ile
1 5 10 15

Ala Ile Asp Gly
20

25 <210> 339

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 339

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

Trp Ile Ala

<210> 340

<211> 20

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 340

Glu Phe Phe His Trp Leu His Asn His Arg Ser Glu Val Asn His Trp
1 5 10 15

Leu Asp Met Asn
20

15

<210> 341

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 341

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

Arg Glu Tyr

<210> 342

25 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 342

Gln Tyr Trp Glu Gln Gln Trp Met Thr Tyr Phe Arg Glu Asn Gly Leu
 1 5 10 15

His Val Gln Tyr
 20

<210> 343

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 343

Asn Gln Arg Met Met Leu Glu Asp Leu Trp Arg Ile Met Thr Pro Met
 1 5 10 15

10 Phe Gly Arg Ser
 20

<210> 344

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 344

Phe Leu Asp Glu Leu Lys Ala Glu Leu Ser Arg His Tyr Ala Leu Asp
 1 5 10 15

Asp Leu Asp Glu
 20

<210> 345

20 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

25 <400> 345

Gly Lys Leu Ile Glu Gly Leu Leu Asn Glu Leu Met Gln Leu Glu Thr
 1 5 10 15

Phe Met Pro Asp
 20

<210> 346

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 346

Ile Leu Leu Leu Asp Glu Tyr Lys Lys Asp Trp Lys Ser Trp Phe
1 5 10 15

<210> 347

10 <211> 50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

15 <400> 347

Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Tyr Gly Ser

1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
20 25 30

Ser Ala Thr Gly Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro
35 40 45

Pro Tyr
50

<210>348

<211>43

20 <212>PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 348

Trp Tyr Pro Cys Tyr Glu Gly His Phe Trp Cys Tyr Asp Leu Gly Ser
1 5 10 15

Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Trp Tyr Pro
20 25 30

Cys Tyr Glu Gly His Phe Trp Cys Tyr Asp Leu
35 40

<210> 349

<211> 50

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 349

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

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
20 25 30

Ser Ala Thr Gly His Thr Pro Cys Pro Trp Phe Ala Pro Leu Cys Val
35 40 45

Glu Trp
50

10 <210> 350

<211> 50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 350

Pro Asp Trp Cys Ile Asp Pro Asp Trp Trp Cys Lys Phe Trp Gly Ser
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
20 25 30

Ser Ala Thr Gly Pro Asp Trp Cys Ile Asp Pro Asp Trp Trp Cys Lys
35 40 45

Phe Trp
50

<210> 351

<211> 50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

5 <400> 351

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

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
20 25 30

Ser Ala Thr Gly Ala Asn Trp Cys Val Ser Pro Asn Trp Phe Cys Met
35 40 45

Val Met
50

<210>352

<211>50

<212>PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400>352

Pro Asp Trp Cys Ile Asp Pro Asp Trp Trp Cys Lys Phe Trp Gly Ser
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
20 25 30

Ser Ala Thr Gly Pro Asp Trp Cys Ile Asp Pro Asp Trp Trp Cys Lys
35 40 45

Phe Trp
50

15

<210> 353

<211> 50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 353

His Trp Ala Cys Gly Tyr Trp Pro Trp Ser Cys Lys Trp Val Gly Ser
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
20 25 30

Ser Ala Thr Gly His Trp Ala Cys Gly Tyr Trp Pro Trp Ser Cys Lys
35 40 45

Trp Val
50

<210>354

<211>50

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400>354

Lys Lys His Cys Gln Ile Trp Thr Trp Met Cys Ala Pro Lys Gly Ser
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
20 25 30

Ser Ala Thr Gly Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro
35 40 45

Pro Tyr
50

10

<210>355

<211>50

<212>PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 355

Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
20 25 30

Ser Ala Thr Gly Lys Lys His Cys Gln Ile Trp Thr Trp Met Cys Ala
35 40 45

Pro Lys
50

<210>356

<211>50

<212>PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400>356

Lys Lys His Cys Gln Ile Trp Thr Trp Met Cys Ala Pro Lys Gly Ser
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
20 25 30

Ser Ala Thr Gly Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro
35 40 45

Pro Tyr
50

10 <210> 357

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 357

Lys Lys His Cys Gln Ile Trp Thr Trp Met Cys Ala Pro Lys Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met
20 25 30

Cys Pro Pro Tyr
35

<210> 358

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 358

Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Tyr Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Lys Lys His Cys Gln Ile Trp Thr Trp Met Cys Ala
20 25 30

Pro Lys

<210> 359

<211> 20

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 359

Val Ala Leu His Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Arg Glu Gly
20

15

<210> 360

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 360

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

Gln Thr Leu Ala
20

<210> 361

25 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 361

Gly Leu Asn Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Asp Ser Asn
20

5 <210> 362

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 362

Met Ile Thr Gln Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Pro Ser Gly
20

<210> 363

<211> 20

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 363

Ala Gly Ala Gln Glu His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Ala Pro
1 5 10 15

Asn Asp Trp Ile
20

20

<210> 364

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 364

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

Asn Gly Trp Glu
20

<210> 365

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 365

Leu Ala Asp His Gly Gln Cys Ile Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Glu Gly Trp Glu
20

10 <210> 366

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 366

Ile Leu Glu Gln Ala Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Arg Gly Gly
20

<210> 367

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 367

Thr Gln Thr His Ala Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Trp Glu Gly
20

25

<210> 368

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 368

Val Val Thr Gln Gly His Cys Thr Leu Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Arg Trp Arg
20

<210> 369

<211> 20

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 369

Ile Tyr Pro His Asp Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Pro Tyr Pro
20

15

<210> 370

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 370

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

Gln Trp Arg Gly
20

<210> 371

25 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 371

Met Trp Gln Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Gly Trp Gly
20

<210> 372

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 372

Glu Phe Thr Gln Trp His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

10 Gln Arg Ser Gln
20

<210> 373

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 373

Leu Asp Asp Gln Trp Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Gly Phe Ser
20

<210> 374

20 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

25 <400> 374

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

Gln Ser Gln Arg
20

<210> 375

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 375

Glu Ser Asn Gln Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Gly Gly Trp
20

<210> 376

10 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

15 <400> 376

Trp Thr Asp Arg Gly Pro Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Ala Asn Gly
20

<210> 377

<211> 20

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 377

Val Gly Thr Gln Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Tyr Glu Thr Gly
20

25 <210> 378

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 378

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

Tyr Glu Val Glu
20

5 <210> 379

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 379

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

Gln Gly Trp Lys
20

<210> 380

<211> 20

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 380

Thr Phe Ser Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Gly Trp Gly
20

20 <210> 381

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 381

Pro Gly Ala His Asp His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Ser Arg Tyr
20

<210> 382

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 382

Val Ala Glu Glu Trp His Cys Arg Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Asp Trp Arg
20

10 <210> 383

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 383

Val Gly Thr Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Pro Ala Gly
20

<210> 384

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 384

Glu Glu Asp Gln Ala His Cys Arg Ser Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Gly Trp Val
20

25

<210> 385

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 385

Ala Asp Thr Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln His Trp Phe
20

<210> 386

<211> 20

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 386

Ser Gly Pro Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Ala Pro
1 5 10 15

Gln Gly Trp Phe
20

15

<210> 387

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 387

Thr Leu Val Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Arg Trp Val
20

<210> 388

25 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 388

Gly Met Ala His Gly Lys Cys Thr Arg Trp Ala Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Ser Trp Lys
20

<210> 389

5 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

10 <400> 389

Glu Leu Tyr His Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Ser Trp Ala
20

<210> 390

<211> 20

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 390

Val Ala Asp His Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Gly Trp Gly
20

20 <210> 391

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 391

Pro Glu Ser Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Gly Trp Gly
20

<210> 392

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 392

Ile Pro Ala His Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Arg Trp Arg
20

10 <210> 393

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 393

Phe Thr Val His Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Tyr Gly Trp Val
20

<210> 394

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 394

Pro Asp Phe Pro Gly His Cys Thr Arg Trp Arg Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Gly Trp Glu
20

25

<210> 395

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 395

Gln Leu Trp Gln Gly Pro Cys Thr Gln Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Lys Gly Arg Tyr
20

<210> 396

10 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

15 <400> 396

His Ala Asn Asp Gly His Cys Thr Arg Trp Gln Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Trp Gly Gly
20

<210> 397

<211> 20

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 397

Glu Thr Asp His Gly Leu Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Tyr Gly Ala Arg
20

25 <210> 398

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 398

Gly Thr Trp Gln Gly Leu Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Gly Trp Gln
20

5 <210> 399

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 399

Val Ala Thr Gln Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Gly Trp Gly
20

<210> 400

<211> 20

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 400

Val Ala Thr Gln Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Arg Trp Gly
20

20

<210> 401

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 401

Gln Arg Glu Trp Tyr Pro Cys Tyr Gly Gly His Leu Trp Cys Tyr Asp
1 5 10 15

Leu His Lys Ala
20

<210> 402

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 402

Ile Ser Ala Trp Tyr Ser Cys Tyr Ala Gly His Phe Trp Cys Trp Asp
1 5 10 15

Leu Lys Gln Lys
20

10 <210> 403

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 403

Trp Thr Gly Trp Tyr Gln Cys Tyr Gly Gly His Leu Trp Cys Tyr Asp
1 5 10 15

Leu Arg Arg Lys
20

<210> 404

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 404

Lys Thr Phe Trp Tyr Pro Cys Tyr Asp Gly His Phe Trp Cys Tyr Asn
1 5 10 15

Leu Lys Ser Ser
20

25

<210> 405

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 405

Glu Ser Arg Trp Tyr Pro Cys Tyr Glu Gly His Leu Trp Cys Phe Asp
1 5 10 15

Leu Thr Glu Thr
20

<210> 406

<211> 20

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 406

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

Ile Ser Lys Ala
20

15

<210> 407

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 407

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Ala Gly
20

<210> 408

25 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 408

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Ala Arg
20

<210> 409

5 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

10 <400> 409

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Asp Ile Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Pro Ser
20

<210> 410

<211> 22

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 410

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

Pro Met Ser Lys Ala Pro
20

20 <210> 411

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 411

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Asp Ile Val
1 5 10 15

Pro Ile Ser Asn Pro Pro
20

<210> 412

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 412

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

Pro Ile Ser Lys Ala Glu
20

10 <210> 413

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 413

Arg Met Glu Met Leu Gln Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Asp Ile Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Asn Ala Arg
20

<210> 414

<211> 22

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 414

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Thr Ser Asn Gly Thr
20

25 <210> 415

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 415

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Phe Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Ala Gly
20

<210> 416

<211> 22

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 416

Arg Met Glu Met Leu Gly Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Ala Arg
20

15

<210> 417

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 417

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

Pro Lys Ser Gln Pro Ala
20

<210> 418

25 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 418

Arg Met Glu Met Leu Asp Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Asn Ala Arg
20

<210> 419

5 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

10 <400> 419

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu His Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Gln Ala Gly
20

<210> 420

<211> 22

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 420

Gln Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Gln Leu Leu Lys Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Ala Ser
20

20 <210> 421

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 421

Arg Met Glu Met Leu Asp Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Asp Met Val
1 5 10 15

Pro Met Thr Thr Gly Ala
20

<210> 422

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 422

Arg Ile Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Asp Met Val
1 5 10 15

Pro Met Ala Asn Ala Ser
20

10 <210> 423

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 423

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

Pro Met Ser Arg Ala Arg
20

<210> 424

<211> 22

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 424

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Phe Asp Leu Leu Lys Glu Leu Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Gly Val
20

25

<210> 425

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 425

Arg Ile Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Asp Ile Val
1 5 10 15

Pro Ile Gln Lys Ala Arg
20

<210> 426

<211> 22

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 426

Arg Met Glu Leu Leu Glu Ser Leu Phe Glu Leu Leu Lys Asp Met Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Asp Ser Ser
20

15

<210> 427

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 427

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

Pro Arg Ala Lys Gly Ala
20

<210> 428

25 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 428

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

Pro Met Ser His Ala Arg
20

<210> 429

5 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

10 <400> 429

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Asp Ile Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Asn Ala Gly
20

<210> 430

<211> 22

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 430

Arg Met Glu Met Leu Gln Ser Leu Phe Glu Leu Leu Lys Gly Met Val
1 5 10 15

Pro Ile Ser Lys Ala Gly
20

20 <210> 431

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 431

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Asn Ser Thr Ala Ala
20

<210> 432

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 432

Arg Met Glu Met Leu Gln Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Ile Ser Lys Ala Gly
20

10 <210> 433

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 433

Arg Ile Glu Met Leu Asp Ser Leu Leu Glu Leu Leu Asn Glu Leu Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Ala Arg
20

<210> 434

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 434

His His Gly Trp Asn Tyr Leu Arg Lys Gly Ser Ala Pro Gln Trp Phe
1 5 10 15

Glu Ala Trp Val
20

25

<210> 435

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 435

Gln Val Glu Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp Gln Lys Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Gln Gly
20

<210> 436

10 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

15 <400> 436

Arg Met Glu Leu Leu Glu Ser Leu Phe Glu Leu Leu Lys Glu Met Val
1 5 10 15

Pro Arg Ser Lys Ala Val
20

<210> 437

<211> 22

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 437

Gln Ala Val Ser Leu Gln His Leu Leu Met Trp Leu Asp Gln Lys Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Gln His
20

25 <210> 438

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 438

Asp Glu Asp Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp Gln Lys Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Gln Leu
20

<210> 439

5 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

10 <400> 439

Pro Val Ala Ser Leu Gln Gln Leu Leu Ile Trp Leu Asp Gln Lys Leu
1 5 10 15

Ala Gln Gly Pro His Ala
20

<210> 440

<211> 22

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 440

Glu Val Asp Glu Leu Gln Gln Leu Leu Asn Trp Leu Asp His Lys Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Leu Gln
20

20 <210> 441

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 441

Asp Val Glu Ser Leu Glu Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp His Gln Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro His Gly
20

<210> 442

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 442

Gln Val Asp Ser Leu Gln Gln Val Leu Leu Trp Leu Glu His Lys Leu
1 5 10 15

Ala Leu Gly Pro Gln Val
20

10 <210> 443

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 443

Gly Asp Glu Ser Leu Gln His Leu Leu Met Trp Leu Glu Gln Lys Leu
1 5 10 15

Ala Leu Gly Pro His Gly
20

<210> 444

<211> 22

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 444

Gln Ile Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Asp Leu Leu Arg Asp Met Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Asn Ala Phe
20

25

<210> 445

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 445

Glu Val Asp Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp Gln Lys Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Gln Ala
20

<210> 446

<211> 22

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 446

Glu Asp Glu Ser Leu Gln Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Asp Lys Met Leu
1 5 10 15

Ser Ser Gly Pro Gln Val
20

15

<210> 447

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 447

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

Ala Ser Gly Pro Gln Ala
20

<210> 448

25 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificiale

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 448

Arg Ile Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Asp Glu Ile Ala
1 5 10 15

Leu Ile Pro Lys Ala Trp
20

<210> 449

5 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

10 <400> 449

Glu Val Val Ser Leu Gln His Leu Leu Met Trp Leu Glu His Lys Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Asp Gly
20

<210> 450

<211> 22

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 450

Gly Gly Glu Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp Gln Gln Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Gln Arg
20

20 <210> 451

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 451

Gly Val Glu Ser Leu Gln Gln Leu Leu Ile Phe Leu Asp His Met Leu
1 5 10 15

Val Ser Gly Pro His Asp
20

<210> 452

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 452

Asn Val Glu Ser Leu Glu His Leu Met Met Trp Leu Glu Arg Leu Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Tyr Ala
20

10 <210> 453

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 453

Gln Val Asp Ser Leu Gln Gln Leu Leu Ile Trp Leu Asp His Gln Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Lys Arg
20

<210> 454

<211> 22

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 454

Glu Val Glu Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Glu His Lys Leu
1 5 10 15

Ala Gln Gly Pro Gln Gly
20

25 <210> 455

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 455

Glu Val Asp Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp Gln Lys Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro His Ala
20

<210> 456

<211> 22

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 456

Glu Val Asp Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp Gln Gln Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Gln Lys
20

15

<210> 457

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 457

Gly Val Glu Gln Leu Pro Gln Leu Leu Met Trp Leu Glu Gln Lys Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Gln Arg
20

<210> 458

25 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 458

Gly Glu Asp Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp Gln Gln Leu
1 5 10 15

Ala Ala Gly Pro Gln Val
20

<210> 459

5 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

10 <400> 459

Ala Asp Asp Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp Arg Lys Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro His Val
20

<210> 460

<211> 22

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 460

Pro Val Asp Ser Leu Gln Gln Leu Leu Ile Trp Leu Asp Gln Lys Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Gln Gly
20

20 <210> 461

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 461

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

Asp Asn

<210> 462

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 462

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

Leu Gly Asp Asn Leu Val
20

10 <210> 463

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 463

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

Leu Gly Asp Lys Gln Ala
20

<210> 464

<211> 22

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 464

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

Leu Gly Gln Lys Glu Ala
20

25 <210> 465

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 465

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

Leu Gly Glu Lys Val Val
 20

<210> 466

<211> 22

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 466

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

Leu Gly Asp Met Gln Thr
 20

15

<210> 467

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 467

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

Tyr Gly Asp Arg Met Val
 20

<210> 468

25 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 468

Asn Asp Arg Ala Gln Leu Leu Arg Asp Phe Trp Gln Leu Val Asp Gly
1 5 10 15

Leu Gly Val Lys Ser Trp
20

<210> 469

5 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

10 <400> 469

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

Leu Gly Ala Asn Gln Gly
20

<210> 470

<211> 22

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 470

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

Gln Gly Asp Lys Leu Ser
20

20 <210> 471

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 471

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

Leu Gly Gln Asn Met Arg
20

<210> 472

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 472

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

Leu Gly Glu Tyr Arg Trp
20

10 <210> 473

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 473

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

Gln Arg Glu Met Gln Trp
20

<210> 474

<211> 22

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 474

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

Gln Gly Asp Asn Thr Gly
20

25 <210> 475

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 475

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

Trp Gly Asp Asn Val Ala
20

<210> 476

<211> 22

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 476

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

Gln Gly Ala Asn Leu Val
20

15

<210> 477

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 477

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

Tyr Gly Asp Lys Leu Val
20

<210> 478

25 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 478

Gly Met Arg Ala Thr Leu Leu Gln Glu Phe Trp Gln Leu Val Gly Gly
1 5 10 15

Gln Gly Asp Asn Trp Met
20

<210> 479

5 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

10 <400> 479

Ser Thr Arg Ala Thr Leu Leu Asn Asp Leu Trp Gln Leu Met Lys Gly
1 5 10 15

Trp Ala Glu Asp Arg Gly
20

<210> 480

<211> 22

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 480

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

Trp Gly Asp Asn Phe Gly
20

20 <210> 481

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 481

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

Leu Val Gly Gln Ser Arg
20

<210> 482

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 482

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

Trp Arg Glu Gln Pro Asn
20

10 <210> 483

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 483

Gln Leu Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Leu Gln Leu Val His Gly
1 5 10 15

Leu Gly Glu Thr Asp Ser
20

<210> 484

<211> 22

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 484

Thr Gln Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Ile Glu Gly
1 5 10 15

Leu Gly Gly Lys His Val
20

25 <210> 485

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 485

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

Leu Arg Glu Gln Gly Val
20

<210> 486

<211> 22

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 486

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

Tyr Arg Pro Ile Val Asn
20

15

<210> 487

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 487

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

Gln Arg Asp Lys Arg Met
20

<210> 488

25 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 488

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

Leu Ser Gln Lys Pro Gly
20

<210> 489

5 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

10 <400> 489

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

Leu Gly Lys Asn Arg Gly
20

<210> 490

<211> 22

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 490

Asn Glu Arg Ala Thr Leu Leu Arg Glu Phe Trp Gln Leu Val Gly Gly
1 5 10 15

Tyr Gly Val Asn Gln Arg
20

20 <210> 491

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 491

Tyr Arg Glu Met Ser Met Leu Glu Gly Leu Leu Asp Val Leu Glu Arg
1 5 10 15

Leu Gln His Tyr
20

<210> 492

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 492

His Gln Arg Asp Met Ser Met Leu Trp Glu Leu Leu Asp Val Leu Asp
1 5 10 15

Gly Leu Arg Gln Tyr Ser
20

10 <210> 493

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 493

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

Gln Leu Arg Gln Gln Arg
20

<210> 494

<211> 22

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 494

Thr Ser Arg Asp Met Ser Leu Leu Trp Glu Leu Leu Glu Glu Leu Asp
1 5 10 15

Arg Leu Gly His Gln Arg
20

25

<210> 495

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 495

Met Gln His Asp Met Ser Met Leu Tyr Gly Leu Val Glu Leu Leu Glu
1 5 10 15

Ser Leu Gly His Gln Ile
20

<210> 496

<211> 22

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 496

Trp Asn Arg Asp Met Arg Met Leu Glu Ser Leu Phe Glu Val Leu Asp
1 5 10 15

Gly Leu Arg Gln Gln Val
20

15

<210> 497

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 497

Gly Tyr Arg Asp Met Ser Met Leu Glu Gly Leu Leu Ala Val Leu Asp
1 5 10 15

Arg Leu Gly Pro Gln Leu
20

<210> 498

25 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 498

```
Thr Gln Arg Asp Met Ser Met Leu Glu Gly Leu Leu Glu Val Leu Asp
1          5          10          15
```

```
Arg Leu Gly Gln Gln Arg
                20
```

<210> 499

5 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

10 <400> 499

```
Trp Tyr Arg Asp Met Ser Met Leu Glu Gly Leu Leu Glu Val Leu Asp
1          5          10          15
```

```
Arg Leu Gly Gln Gln Arg
                20
```

<210> 500

<211> 20

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 500

```
His Asn Ser Ser Gln Met Leu Leu Ser Glu Leu Ile Met Leu Val Gly
1          5          10          15
```

```
Ser Met Met Gln
                20
```

20 <210> 501

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 501

Thr Gln Asn Ser Arg Gln Met Leu Leu Ser Asp Phe Met Met Leu Val
1 5 10 15

Gly Ser Met Ile Gln Gly
20

<210> 502

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 502

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

Gly Ser Ile Met His Gly
20

10 <210> 503

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 503

His Asp Asn Ser Arg Gln Met Leu Leu Ser Asp Leu Leu His Leu Val
1 5 10 15

Gly Thr Met Ile Gln Gly
20

<210> 504

<211> 22

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 504

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

Gly Asn Met Ser His Gln
20

25

<210> 505

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido de unión a miostatina

<400> 505

Gln Asp Thr Ser Arg His Met Leu Leu Arg Glu Phe Met Met Leu Val
1 5 10 15

Gly Glu Met Ile Gln Gly
20

<210> 506

<211> 22

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 506

Asp Gln Asn Ser Arg Gln Met Leu Leu Ser Asp Leu Met Ile Leu Val
1 5 10 15

Gly Ser Met Ile Gln Gly
20

15

<210> 507

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 507

Glu Phe Phe His Trp Leu His Asn His Arg Ser Glu Val Asn His Trp
1 5 10 15

Leu Asp Met Asn
20

<210> 508

25 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

<400> 508

Asn Val Phe Phe Gln Trp Val Gln Lys His Gly Arg Val Val Tyr Gln
1 5 10 15

Trp Leu Asp Ile Asn Val
20

<210> 509

5 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a miostatina

10 <400> 509

Phe Asp Phe Leu Gln Trp Leu Gln Asn His Arg Ser Glu Val Glu His
1 5 10 15

Trp Leu Val Met Asp Val
20

<210> 510

<211> 14

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 510

Pro Gly Thr Cys Phe Pro Phe Pro Trp Glu Cys Thr His Ala
1 5 10

20 <210> 511

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 511

Trp Gly Ala Cys Trp Pro Phe Pro Trp Glu Cys Phe Lys Glu
1 5 10

<210> 512

<211> 14

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 512

5 Val Pro Phe Cys Asp Leu Leu Thr Lys His Cys Phe Glu Ala
1 5 10

<210> 513

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 513

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

His His

<210> 514

15 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

20 <400> 514

Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys Asp
1 5 10 15

Pro Leu

<210> 515

<211> 18

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 515

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

Ser Ser

<210> 516

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 516

Ser Asp Asp Cys Met Tyr Asp Gln Leu Thr Arg Met Phe Ile Cys Ser
1 5 10 15

Asn Leu

<210> 517

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

15 <400> 517

Asp Leu Asn Cys Lys Tyr Asp Glu Leu Thr Tyr Lys Glu Trp Cys Gln
1 5 10 15

Phe Asn

<210> 518

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 518

Phe His Asp Cys Lys Tyr Asp Leu Leu Thr Arg Gln Met Val Cys His

25 1 5 10 15

<210> 519

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 519

Arg Asn His Cys Phe Trp Asp His Leu Leu Lys Gln Asp Ile Cys Pro
1 5 10 15

Ser Pro

<210> 520

<211> 18

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 520

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

10 Phe Phe

<210> 521

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 521

Tyr Lys Gly Arg Gln Gln Met Trp Asp Ile Leu Thr Arg Ser Trp Val
1 5 10 15

Val Ser Leu

<210> 522

20 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

25 <400> 522

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

Pro Asn Ile

<210> 523

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

5 <400> 523

Gln Gln Asn Ala Gln Arg Val Trp Asp Leu Leu Ile Arg Thr Trp Val
1 5 10 15

Tyr Pro Gln

<210> 524

<211> 19

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 524

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

Glu Gln Gln

15 <210> 525

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 525

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

Gln Gln Ser

<210> 526

25 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

30 <400> 526

Gly Ala Ile Met Gln Gln Phe Trp Asp Ser Leu Thr Lys Thr Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln Ser

<210> 527

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 527

Trp Leu His Ser Gly Trp Trp Asp Pro Leu Thr Lys His Trp Leu Gln
1 5 10 15

Gln Lys Val

10 <210> 528

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 528

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

Lys Phe Arg

<210> 529

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 529

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

25 Gln Ala Gly

<210> 530

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 530

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

5 Thr Asn Gly

<210> 531

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 531

Leu Trp Ser Lys Glu Val Trp Asp Ile Leu Thr Lys Ser Trp Val Ser
1 5 10 15

Gln Gln Ala

<210> 532

15 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

20 <400> 532

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

Ala Pro

<210> 533

<211> 19

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 533

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

Ser Thr Thr

<210> 534

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 534

Ser Gly Gln Gln His Phe Trp Trp Asp Leu Leu Thr Arg Ser Trp Thr
1 5 10 15

Pro Ser Thr

10 <210> 535

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 535

Leu Gly Val Gly Gln Gln Lys Trp Asp Pro Leu Thr Lys Gln Trp Val
1 5 10 15

Ser Arg Gly

<210> 536

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 536

Val Gly Lys Met Cys Gln Gln Trp Asp Pro Leu Ile Lys Arg Thr Val
1 5 10 15

25 Cys Val Gly

<210> 537

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

5 <400> 537

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

Gly Arg

<210> 538

<211> 19

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 538

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

Ser Gln Gln

15 <210> 539

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 539

Arg Gly Pro Cys Gly Ser Trp Asp Leu Leu Thr Lys His Cys Leu Asp

1 5 10 15

Ser Gln Gln

<210> 540

25 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

30 <400> 540

Trp Gln Trp Lys Gln Gln Gln Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Met Val
1 5 10 15

Trp Val Gly

<210> 541

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 541

Pro Ile Thr Ile Cys Arg Lys Asp Leu Leu Thr Lys Gln Val Val Cys
1 5 10 15

Leu Asp

10 <210> 542

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 542

Lys Thr Cys Asn Gly Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Leu Gln
1 5 10 15

Gln Gln Ala

<210> 543

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 543

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

25 Glu Val

<210> 544

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

5 <400> 544

Arg Cys Trp Asn Gly Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Ile His
1 5 10 15

Pro Trp

<210> 545

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 545

Asn Arg Asp Met Arg Lys Trp Asp Pro Leu Ile Lys Gln Trp Ile Val
1 5 10 15

Arg Pro

15 <210> 546

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 546

Gln Gln Ala Ala Ala Ala Thr Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Leu
1 5 10 15

Val Pro Pro

<210> 547

25 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

30 <400> 547

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

Pro Pro Val

<210> 548

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 548

Gln Gln Thr Pro Gln Gln Lys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp
1 5 10 15

Phe Thr Arg Asn
20

10 <210> 549

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 549

Ile Gly Ser Pro Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Met Ile Cys
1 5 10 15

Gln Gln Thr

<210> 550

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 550

Cys Thr Ala Ala Gly Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Ile Gln
1 5 10 15

25 Gln Glu Lys

<210> 551

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

5 <400> 551

Val	Ser	Gln	Cys	Met	Lys	Trp	Asp	Leu	Leu	Thr	Lys	Gln	Cys	Leu	Gln
1				5				10						15	

Gln Gly Trp

<210> 552

<211> 19

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 552

Val	Trp	Gly	Thr	Trp	Lys	Trp	Asp	Leu	Leu	Thr	Lys	Gln	Tyr	Leu	Pro
1				5				10						15	

Pro Gln Gln

15 <210> 553

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 553

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

Pro Gln Gln

<210> 554

25 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

30 <400> 554

Thr Ala Gln Gln Val Ser Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Leu
1 5 10 15

Pro Leu Ala

<210> 555

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 555

Gln Leu Trp Gly Thr Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Tyr Ile Gln
1 5 10 15

Gln Ile Met

10 <210> 556

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 556

Trp Ala Thr Ser Gln Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Gln
1 5 10 15

Gln Asn Met

<210> 557

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 557

Gln Gln Arg Gln Cys Ala Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Val
1 5 10 15

25 Leu Phe Tyr

<210> 558

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 558

Lys Thr Thr Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Arg Ile Cys
1 5 10 15

5 Gln Gln Val

<210> 559

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 559

Leu Leu Cys Gln Gln Gly Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Leu
1 5 10 15

Lys Leu Arg

<210> 560

15 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

20 <400> 560

Leu Met Trp Phe Trp Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Leu Val Pro
1 5 10 15

Thr Phe

<210> 561

<211> 19

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 561

Gln Gln Thr Trp Ala Trp Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Ile
1 5 10 15

Gly Pro Met

<210> 562

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 562

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

Arg Ser

10 <210> 563

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 563

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

Arg Gln Ser

<210> 564

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 564

Pro Lys Pro Cys Gln Gln Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Leu
1 5 10 15

25 Gly Ser Val

<210> 565

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 565

Gly Gln Ile Gly Trp Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Ile Gln
1 5 10 15

5 Gln Thr Arg

<210> 566

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 566

Val Trp Leu Asp Trp Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Ile His
1 5 10 15

Pro Gln Gln

<210> 567

15 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

20 <400> 567

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

Trp Leu Arg

<210> 568

<211> 19

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 568

His Trp Asp Ser Trp Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Val
1 5 10 15

Gln Gln Ala

<210> 569

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 569

Thr Arg Pro Leu Gln Gln Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Leu
1 5 10 15

Arg Val Gly

10 <210> 570

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 570

Ser Asp Gln Trp Gln Gln Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Phe
1 5 10 15

Trp Asp Val

<210> 571

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 571

Gln Gln Gln Thr Phe Met Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Ile
1 5 10 15

25 Arg Arg His

<210> 572

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 572

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

Pro Gly Gln

<210> 573

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 573

Gly Gln Gln Met Gly Trp Arg Trp Asp Pro Leu Ile Lys Met Cys Leu
1 5 10 15

Gly Pro Ser

<210> 574

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 574

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

Cys Ile Pro

<210> 575

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 575

His Gly Tyr Trp Gln Gln Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val
1 5 10 15

Ser Ser Glu

<210> 576

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 576

His Gln Gln Gly Gln Cys Gly Trp Asp Leu Leu Thr Arg Ile Tyr Leu
1 5 10 15

Pro Cys His

10 <210> 577

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 577

Leu His Lys Ala Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Trp Pro
1 5 10 15

Met Gln Gln

<210> 578

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 578

Gly Pro Pro Gly Ser Val Trp Asp Leu Leu Thr Lys Ile Trp Ile Gln
1 5 10 15

25 Gln Thr Gly

<210> 579

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 579

Ile Thr Gln Gln Asp Trp Arg Phe Asp Thr Leu Thr Arg Leu Trp Leu
1 5 10 15

5 Pro Leu Arg

<210> 580

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 580

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

Thr Val Pro

<210> 581

15 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

20 <400> 581

Gly His Gly Thr Pro Trp Trp Asp Ala Leu Thr Arg Ile Trp Ile Leu
1 5 10 15

Gly Val

<210> 582

<211> 19

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 582

Val Trp Pro Trp Gln Gln Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Phe Val
1 5 10 15

Phe Gln Asp

<210> 583

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 583

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

Ser Ser Ser

10 <210> 584

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 584

Asn Gln Gln Thr Leu Trp Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Phe Ile
1 5 10 15

Thr Tyr Met

<210> 585

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 585

Pro Val Tyr Gln Gln Gly Trp Trp Asp Thr Leu Thr Lys Leu Tyr Ile
1 5 10 15

25 Trp Asp Gly

<210> 586

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 586

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

5 Gln Leu Gly

<210> 587

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 587

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

Gln Ser Asn

<210> 588

15 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

20 <400> 588

Gln Gln Arg Val Gly Gln Phe Trp Asp Val Leu Thr Lys Met Phe Ile
1 5 10 15

Thr Gly Ser

<210> 589

<211> 19

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 589

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

Arg Trp Pro

<210> 590

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 590

Gly Trp Met His Trp Lys Trp Asp Pro Leu Thr Lys Gln Gln Ala Leu
1 5 10 15

Pro Trp Met

10 <210> 591

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 591

Gly His Pro Thr Tyr Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Ile Leu
1 5 10 15

Gln Gln Met

<210> 592

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 592

Trp Asn Asn Trp Ser Leu Trp Asp Pro Leu Thr Lys Leu Trp Leu Gln
1 5 10 15

25 Gln Gln Asn

<210> 593

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 593

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

5 Gln Gln

<210> 594

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Dominios moduladores TALL-1 preferidos

<400> 594

Gly Gln Met Gly Trp Arg Trp Asp Pro Leu Thr Lys Met Trp Leu Gly
1 5 10 15

Thr Ser

<210> 595

15 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ligador preferido

20 <400> 595

Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 596

<211> 8

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ligador preferido

<400> 596

Gly Gly Gly Asn Gly Ser Gly Gly
1 5

30

<210> 597

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Ligador preferido
 <400> 597

Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly
 1 5

<210> 598
 <211> 5
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligador preferido
 <400> 598

Gly Pro Asn Gly Gly
 1 5

15 <210> 599
 <211> 228
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 20 <400> 599

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys
225

<210> 600

<211> 275

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 600

Ala Gly Lys Ser Val Thr Cys His Val Lys His Tyr Thr Asn Pro Ser
1 5 10 15

Gln Asp Val Thr Val Pro Cys Pro Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro
20 25 30

Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Cys Cys His Pro Arg
35 40 45

Leu Ser Leu His Arg Pro Ala Leu Glu Asp Leu Leu Leu Gly Ser Glu
50 55 60

Ala Asn Leu Thr Cys Thr Leu Thr Gly Leu Arg Asp Ala Ser Gly Val
65 70 75 80

Thr Phe Thr Trp Thr Pro Ser Ser Gly Lys Ser Ala Val Gln Gly Pro
85 90 95

Pro Glu Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val Ser Ser Val Leu Pro
100 105 110

Gly Cys Ala Glu Pro Trp Asn His Gly Lys Thr Phe Thr Cys Thr Ala
115 120 125

Ala Tyr Pro Glu Ser Lys Thr Pro Leu Thr Ala Thr Leu Ser Lys Ser
130 135 140

Gly Asn Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu
145 150 155 160

Glu Leu Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly
165 170 175

Phe Ser Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln Glu
180 185 190

Leu Pro Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser
195 200 205

Gln Gly Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala
210 215 220

Glu Asp Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu
225 230 235 240

Ala Leu Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly
245 250 255

Lys Pro Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly
260 265 270

Thr Cys Tyr
275

<210> 601

<211> 262

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 601

Asp Gly Lys Ser Val Thr Cys His Val Lys His Tyr Thr Asn Pro Ser
1 5 10 15

Gln Asp Val Thr Val Pro Cys Pro Val Pro Pro Pro Pro Cys Cys
20 25 30

His Pro Arg Leu Ser Leu His Arg Pro Ala Leu Glu Asp Leu Leu Leu
35 40 45

Gly Ser Glu Ala Asn Leu Thr Cys Thr Leu Thr Gly Leu Arg Asp Ala
50 55 60

Ser Gly Ala Thr Phe Thr Trp Thr Pro Ser Ser Gly Lys Ser Ala Val
65 70 75 80

Gln Gly Pro Pro Glu Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val Ser Ser
85 90 95

Val Leu Pro Gly Cys Ala Gln Pro Trp Asn His Gly Glu Thr Phe Thr
100 105 110

Cys Thr Ala Ala His Pro Glu Leu Lys Thr Pro Leu Thr Ala Asn Ile
115 120 125

Thr Lys Ser Gly Asn Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro
130 135 140

Pro Ser Glu Glu Leu Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu
145 150 155 160

Ala Arg Gly Phe Ser Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly
165 170 175

Ser Gln Glu Leu Pro Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln
180 185 190

Glu Pro Ser Gln Gly Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg
195 200 205

Val Ala Ala Glu Asp Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val
210 215 220

Gly His Glu Ala Leu Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg
225 230 235 240

Leu Ala Gly Lys Pro Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu
245 250 255

Val Asp Gly Thr Cys Tyr
260

<210> 602

<211> 253

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 602

Glu Gly Lys Gln Val Gly Ser Gly Val Thr Thr Asp Gln Val Gln Ala
1 5 10 15

Glu Ala Lys Glu Ser Gly Pro Thr Thr Tyr Lys Val Thr Ser Thr Leu
20 25 30

Thr Ile Lys Glu Asp His Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln Asn Ala Ser
35 40 45

Ser Met Cys Val Pro Asp Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val Phe Ala Ile
50 55 60

Pro Pro Ser Phe Ala Ser Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr Lys Leu Thr
65 70 75 80

Cys Leu Val Thr Asp Leu Thr Thr Tyr Asp Ser Val Thr Ile Ser Trp
85 90 95

Asn Ser Gly Glu Arg Phe Thr Cys Thr Val Thr His Thr Asp Leu Pro
100 105 110

Ser Pro Leu Lys Gln Thr Ile Ser Arg Pro Lys Gly Val Ala Leu His
115 120 125

Arg Pro Asp Val Tyr Leu Leu Pro Pro Ala Arg Glu Gln Leu Asn Leu
130 135 140

Arg Glu Ser Ala Thr Ile Thr Cys Leu Val Thr Gly Phe Ser Pro Ala
145 150 155 160

Asp Val Phe Val Gln Trp Met Gln Arg Gly Gln Pro Leu Ser Pro Glu
165 170 175

Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met Pro Glu Pro Gln Ala Pro Gly Arg
180 185 190

Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val Ser Glu Glu Glu Trp Asn Thr
195 200 205

Gly Glu Thr Tyr Thr Cys Val Ala His Asp Ala Leu Pro Asn Arg Val
210 215 220

Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn
225 230 235 240

Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
245 250

<210> 603

<211> 232

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 603

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 604

<211> 232

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 604

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 605

<211> 279

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 605

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala Pro
50 55 60

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
65 70 75 80

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
85 90 95

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp
100 105 110

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
115 120 125

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
130 135 140

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
145 150 155 160

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
165 170 175

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
180 185 190

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
195 200 205

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn
210 215 220

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
225 230 235 240

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser
245 250 255

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser
260 265 270

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
275

<210> 606

<211> 228

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 606

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys
225

<210> 607

<211> 229

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 607

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 608

<211> 253

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia consenso.

<220>

<221> misc_feature

10 <222>(2, 5, 7, 13, 23-34, 71, 138, 152, 186-187, 204-206, y) .. (252-253)

<223> En las posiciones 2, 5, 7, 13, 23-34, 71, 138, 152, 186-187, 204-206,
y 252-253, Xaa es cualquier aminoácido está ausente.

<400>608

Glu Xaa Lys Ser Xaa Asp Xaa Thr Val Pro Cys Pro Xaa Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
35 40 45

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
50 55 60

His Glu Asp Pro Glu Val Xaa Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
65 70 75 80

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
85 90 95

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
100 105 110

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
115 120 125

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Xaa Gly Gln Pro Arg Glu Pro
130 135 140

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Xaa Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
145 150 155 160

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
165 170 175

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Xaa Xaa Pro Glu Asn Asn Tyr
180 185 190

Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Xaa Xaa Xaa Ser Phe
195 200 205

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
210 215 220

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
225 230 235 240

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Xaa Xaa
245 250

<210> 609

<211> 183

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Fc de Amgen

<400> 609

Glu Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
20 25 30

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
35 40 45

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
50 55 60

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
65 70 75 80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
85 90 95

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
100 105 110

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
115 120 125

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
130 135 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
145 150 155 160

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
165 170 175

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
180

<210> 610

<211> 205

5 <212> PRT

<213> *Rattus rattus*

<400> 610

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

Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Gln Asn Asp
20 25 30

Pro Glu Val Arg Phe Ser Trp Phe Ile Asp Asp Val Glu Val His Thr
35 40 45

Ala Gln Thr His Ala Pro Glu Lys Gln Ser Asn Ser Thr Leu Arg Ser
50 55 60

Val Ser Glu Leu Pro Ile Val His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Thr
65 70 75 80

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

Ser Ile Ser Lys Pro Glu Gly Thr Pro Arg Gly Pro Gln Val Tyr Thr
100 105 110

Met Ala Pro Pro Lys Glu Glu Met Thr Gln Ser Gln Val Ser Ile Thr
115 120 125

Cys Met Val Lys Gly Phe Tyr Pro Pro Asp Ile Tyr Thr Glu Trp Lys
130 135 140

Met Asn Gly Gln Pro Gln Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Pro Pro Thr Met
145 150 155 160

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Asn Val Lys Lys
165 170 175

Glu Thr Trp Gln Gln Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
180 185 190

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
195 200 205

<210> 611

<211> 205

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia consenso.

<220>

<221> misc_feature

10 <222> (9) .. (9)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>

<221> misc_feature

<222> (12) .. (12)

15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>

<221> misc_feature

<222> (14) .. (14)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

20 <220>

<221> misc_feature

<222> (17) .. (17)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20) .. (20)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30) .. (31)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>

10 <221> misc_feature
 <222> (38) .. (38)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 <221> misc_feature

15 <222> (43) .. (43)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (48) .. (48)

20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (50) .. (50)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (52) .. (54)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>

30 <221> misc_feature
 <222> (56) .. (56)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 <221> misc_feature

35 <222> (58) .. (58)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (62) .. (62)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (64) .. (64)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (67) .. (67)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (69) .. (69)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (73) .. (73)
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (80) .. (80)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (86) .. (88)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (90) .. (90)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (101) .. (102)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (104) .. (104)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (107) .. (107)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (114) .. (114)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (116) .. (116)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (122) .. (123)
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (137) .. (137)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (140) .. (141)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (144) .. (145)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (150) .. (151)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (155) .. (155)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (159) .. (159)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (173) .. (173)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (175) .. (175)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (177) .. (178)
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (184) .. (184)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (200) .. (200)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (205) .. (205)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <400> 611

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Xaa Lys Asp Xaa Leu Xaa Ile Ser
1 5 10 15

Xaa Thr Pro Xaa Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Xaa Xaa Asp
20 25 30

Pro Glu Val Lys Phe Xaa Trp Phe Ile Asp Xaa Val Glu Val His Xaa
35 40 45

Ala Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Glu Xaa Gln Xaa Asn Ser Thr Xaa Arg Xaa
50 55 60

Val Ser Xaa Leu Xaa Ile Leu His Xaa Asp Trp Leu Asn Gly Lys Xaa
65 70 75 80

Phe Lys Cys Lys Val Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Pro Ala Pro Ile Glu Lys
85 90 95

Ser Ile Ser Lys Xaa Xaa Gly Xaa Pro Arg Xaa Pro Gln Val Tyr Thr
100 105 110

Leu Xaa Pro Xaa Lys Asp Glu Leu Thr Xaa Xaa Gln Val Ser Ile Thr
115 120 125

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Xaa Asp Ile Xaa Xaa Glu Trp Xaa
130 135 140

Xaa Asn Gly Gln Pro Xaa Xaa Asn Tyr Lys Xaa Thr Pro Pro Xaa Leu
145 150 155 160

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Xaa Val Xaa Lys
165 170 175

Xaa Xaa Trp Gln Gln Gly Asn Xaa Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu
180 185 190

Ala Leu His Asn His His Thr Xaa Lys Ser Leu Ser Xaa
195 200 205

<210> 612

5 <211> 252

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de péptido unido a miostatina.

10 <400> 612

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Leu Ala Asp
130 135 140

His Gly Gln Cys Ile Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Glu Gly Trp
145 150 155 160

Glu Gly Gly Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
165 170 175

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
180 185 190

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
195 200 205

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
210 215 220

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
225 230 235 240

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 613

5 <211> 255

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de fusión de peptidocuerpo

<400> 613

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 210 215 220

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ala Gln Leu Ala Asp His Gly
 225 230 235 240

Gln Cys Ile Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Glu Gly Trp Glu
 245 250 255

5

<210> 614

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de fusión de peptidocuerpo

<400> 614

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
1 5

5

<210> 615

<211> 252

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Péptido mimético de EPO

<400> 615

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 50 55 60
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 65 70 75 80
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 85 90 95
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 100 105 110
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 115 120 125
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Gly Gly Thr
 130 135 140
 Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly
 145 150 155 160
 Gly Gly Gly Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 165 170 175
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 180 185 190
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 195 200 205
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 210 215 220
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 225 230 235 240
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 245 250

<210> 616

<211> 246

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencias de péptido mimético de TPO

<400> 616

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Ile Glu Gly
130 135 140

Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly Thr Lys Asn
145 150 155 160

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
165 170 175

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
180 185 190

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
195 200 205

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
210 215 220

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
225 230 235 240

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245

<210> 617

<211> 269

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencias de péptido mimético de TPO

<400> 617

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg
225 230 235 240

Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile
245 250 255

Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
260 265

<210> 618

<211> 246

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia de péptido unido a Ang-2

<400> 618

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Gln Glu Glu
130 135 140

Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Gly Gly Thr Lys Asn
145 150 155 160

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
165 170 175

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
180 185 190

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
195 200 205

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
210 215 220

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
225 230 235 240

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245

<210> 619

<211> 251

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido capaz de unirse a Ang-2

<400> 619

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gln Glu Glu Cys Glu
225 230 235 240

Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Leu Glu
245 250

<210> 620

<211> 9

<212> PRT

5 245 250

<213> *Homo sapiens*

<400> 620

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
1 5

<210> 621

10 <211> 2

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 621

Pro Pro
1

15 <210> 622

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 622

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
1 5

<210> 623

<211> 3

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 623

Ser His Glu
1

<210> 624

10 <211> 4

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 624

Val His Asn Ala
1

15 <210> 625

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 625

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
1 5

20 <210> 626

<211> 3

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25 <400> 626

Tyr Asn Ser
1

<210> 627

<211> 11

<212> PRT

30 <213> *Homo sapiens*

<400> 627

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
1 5 10

<210> 628

<211> 22

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

5 <400> 628

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

Gly Gln Pro Arg Glu Pro
20

<210> 629

<211> 3

<212> PRT

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 629

Asn Lys Ala
1

<210> 630

<211> 5

15 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 630

Asp Glu Leu Thr Lys
1 5

<210> 631

20 <211> 3

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 631

Leu Thr Lys
1

25 <210> 632

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 632

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
1 5

30

<210> 633
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5 <400> 633
 Glu Asn Asn
 1
 <210> 634
 <211> 11
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <400> 634
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 1 5 10
 <210> 635
 <211> 5
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 635
 Val Leu Asp Ser Asp
 1 5
 <210> 636
 20 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 636
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 1 5
 25 <210> 637
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 637
 Gln Gly Asn
 1
 30 <210> 638
 <211> 8
 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 638

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
1 5

<210> 639

5 <211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 639

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
1 5

10 <210> 640

<211> 11

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 640

Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
1 5 10

15 <210> 641

<211> 22

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20 <400> 641

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

Gly Gln Pro Arg Glu Pro
20

<210> 642

<211> 22

<212> PRT

25 <213> *Homo sapiens*

<400> 642

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
1 5 10 15

Gly Gln Pro Arg Glu Pro
20

<210> 643

<211> 18

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 643

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

5 Glu Pro

<210> 644

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

10 <400> 644

Glu Glu Met Thr Lys
1 5

<210> 645

<211> 7

<212> PRT

15 <213> *Homo sapiens*

<400> 645

Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
1 5

<210> 646

<211> 11

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 646

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser
1 5 10

<210> 647

25 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de péptido unido a miostatina

30 <400> 647

Lys Asp Lys Cys Lys Met Trp His Trp Met Cys Lys Pro Pro
1 5 10

<210> 648

<211> 246

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Realizaciones preferidas

5 <400> 648

```

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 1          5          10          15
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
          20          25          30

```

```

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
      35          40          45

```

```

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 50          55          60

```

```

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65          70          75          80

```

```

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
      85          90          95

```

```

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
      100          105          110

```

```

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
      115          120          125

```

```

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Thr Tyr Ser Cys
      130          135          140

```

```

His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Thr Lys Asn
      145          150          155          160

```

```

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
      165          170          175

```

```

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
      180          185          190

```

```

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
      195          200          205

```

```

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
      210          215          220

```

```

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
      225          230          235          240

```

```

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
      245

```

<210> 649

<211> 248

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Realizaciones preferidas

<400> 649

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Thr Tyr Ser
130 135 140

Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Thr
145 150 155 160

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
165 170 175

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
180 185 190

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
195 200 205

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
210 215 220

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
225 230 235 240

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245

<210> 650

<211> 250

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Realizaciones preferidas

<400> 650

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Gly Thr Tyr
130 135 140

Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly
145 150 155 160

Gly Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

10

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 651

<211> 252

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Realizaciones preferidas

<400> 651

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

10

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Gly Gly Thr
130 135 140

Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly
145 150 155 160

Gly Gly Gly Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
165 170 175

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
180 185 190

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
195 200 205

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
210 215 220

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
225 230 235 240

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 652

<211> 252

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Realizaciones preferidas

<400> 652

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

10

85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Gly Gly Thr
130 135 140

Tyr Ser Ala His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Ala Lys Pro Gln Gly
145 150 155 160

Gly Gly Gly Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
165 170 175

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
180 185 190

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
195 200 205

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
210 215 220

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
225 230 235 240

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 653

<211> 254

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Realizaciones preferidas

<400> 653

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

10

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Gln Gly Tyr
130 135 140

Cys Asp Glu Gly Pro Thr Leu Lys Gln Trp Leu Val Cys Leu Gly Leu
145 150 155 160

Gln His Ser Gly Gly Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
165 170 175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
180 185 190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 654

<211> 254

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Realizaciones preferidas

<400> 654

```

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1           5           10           15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
          20           25           30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
          35           40           45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
          50           55           60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65           70           75           80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
          85           90           95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
          100          105          110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
          115          120          125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Gln Gly Tyr
          130          135          140

Ala Asp Glu Gly Pro Thr Leu Lys Gln Trp Leu Val Ala Leu Gly Leu
          145          150          155          160

Gln His Ser Gly Gly Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
          165          170          175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
          180          185          190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
          195          200          205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
          210          215          220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
          225          230          235          240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
          245          250

```

<210> 655

<211> 263

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Realizaciones preferidas

<400> 655

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly His Ala Glu
130 135 140

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala
145 150 155 160

Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Gly Gly Thr Lys
165 170 175

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
180 185 190

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
195 200 205

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
210 215 220

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
225 230 235 240

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
245 250 255

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
260

5

<210> 656

<211> 267

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Realizaciones preferidas

<400> 656

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Gly Gly His
 130 135 140

Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln
145 150 155 160

Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Gly Gly
165 170 175

Gly Gly Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
180 185 190

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
195 200 205

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
210 215 220

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
225 230 235 240

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
245 250 255

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
260 265

<210> 657

<211> 246

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Realizaciones preferidas

<400> 657

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

10

85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Gln Glu Glu
130 135 140

Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Gly Gly Thr Lys Asn
145 150 155 160

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
165 170 175

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
180 185 190

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
195 200 205

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
210 215 220

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
225 230 235 240

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245

<210> 658

<211> 258

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Realizaciones preferidas

<400> 658

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Asp Trp Thr Gly Asp Met Gln Val Lys Phe Asp Ala Met Met Phe Gly
145 150 155 160

Pro Arg Lys Glu Gly Gly Gly Gly Gly Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
165 170 175

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
180 185 190

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
195 200 205

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
210 215 220

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
225 230 235 240

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
245 250 255

Gly Lys

<210> 659

<211> 281

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Realizaciones preferidas

<400> 659

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Asp Trp Thr Gly Asp Met Gln Val Lys Phe Asp Ala Met Met Phe Gly
145 150 155 160

Pro Arg Lys Glu Gly Gly Gly Asp Trp Thr Gly Asp Met Gln Val Lys
165 170 175

Phe Asp Ala Met Met Phe Gly Pro Arg Lys Glu Gly Gly Gly Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
195 200 205

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
210 215 220

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
225 230 235 240

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
245 250 255

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
260 265 270

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
275 280

REIVINDICACIONES

1. Molécula que comprende un dominio Fc de IgG humana modificada de manera que comprende un péptido farmacológicamente activo en una región de bucle, estando dicha región de bucle en un dominio no terminal del dominio Fc de IgG, en la que
 - 5 el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende SEQ ID NO: 599 y el péptido farmacológicamente activo se inserta en H₄₉/E₅₀, Y₇₇/N₇₈, K₁₀₇/A₁₀₈ o L₁₃₉/T₁₄₀ de SEQ ID NO: 599; o
 - el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende SEQ ID NO: 603 y el péptido farmacológicamente activo se inserta en H₅₃/E₅₄, Y₈₁/N₈₂, K₁₁₁/A₁₁₂ o L₁₄₃/T₁₄₄ de SEQ ID NO: 603; o
 - 10 el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende SEQ ID NO: 604 y el péptido farmacológicamente activo se inserta en H₅₃/E₅₄, Y₈₁/N₈₂, K₁₁₁/A₁₁₂ o M₁₄₃/T₁₄₄ de SEQ ID NO: 604; o
 - el dominio Fc es un dominio Fc de IgG3 que comprende SEQ ID NO: 605 y el péptido farmacológicamente activo se inserta en H₁₀₀/E₁₀₁, F₁₂₈/N₁₂₉, K₁₅₈/A₁₅₉ o M₁₉₀/T₁₉₁ de SEQ ID NO: 605; o
 - el dominio Fc es un dominio Fc de IgG2 que comprende SEQ ID NO: 606 y el péptido farmacológicamente activo se inserta en H₄₉/E₅₀, F₇₇/N₇₈, K₁₀₇/G₁₀₈ o M₁₃₉/T₁₄₀ de SEQ ID NO: 606; o
 - 15 el dominio Fc es un dominio Fc de IgG4 que comprende SEQ ID NO: 607 y el péptido farmacológicamente activo se inserta en Q₅₀/E₅₁, F₇₈/N₇₉, K₁₀₈/G₁₀₉ o M₁₄₀/T₁₄₁ de SEQ ID NO: 607; o
 - el dominio Fc es un dominio Fc de IgG que comprende SEQ ID NO: 608 y el péptido farmacológicamente activo se inserta en H₆₅/E₆₆, F₉₃/N₉₄, K₁₂₃/A₁₂₄ o M₁₅₇/T₁₅₈ de SEQ ID NO: 608.
 2. Molécula según la reivindicación 1, en la que el péptido farmacológicamente activo comprende una
 - 20 secuencia de péptido de unión a angiotensina-2 (ang-2).
 3. Molécula según la reivindicación 2, en la que la secuencia de péptido de unión a ang-2 se selecciona de las SEQ ID NO: 100 a 189.
 4. Molécula según la reivindicación 3, en la que la secuencia de péptido de unión a ang-2 es SEQ ID NO: 147.
 5. Molécula según la reivindicación 1, en la que el péptido farmacológicamente activo comprende una
 - 25 secuencia de péptido de unión a miostatina.
 6. Molécula según la reivindicación 5, en la que la secuencia de péptido de unión a miostatina se selecciona de las SEQ ID NO: 218 a 509.
 7. Molécula según la reivindicación 6, en la que la secuencia de péptido de unión a miostatina es SEQ ID NO: 365.
 8. Molécula según la reivindicación 1, en la que el péptido farmacológicamente activo comprende una
 - 30 secuencia de péptido mimético de eritropoyetina (mimético de EPO).
 9. Molécula según la reivindicación 8, en la que la secuencia de péptido mimético de EPO se selecciona de las SEQ ID NO: 1 a 27.
 10. Molécula según la reivindicación 9, en la que la secuencia de péptido mimético de EPO es SEQ ID NO: 2.
 - 35 11. Molécula según la reivindicación 1, en la que el péptido farmacológicamente activo comprende una
 - secuencia de péptido mimético de trombopoyetina (mimético de TPO).
 12. Molécula según la reivindicación 11, en la que la secuencia de péptido mimético de TPO se selecciona de las SEQ ID NO: 28 a 99.
 13. Molécula según la reivindicación 12, en la que la secuencia de péptido mimético de TPO es SEQ ID NO: 28.
 - 40 14. Molécula según la reivindicación 1, en la que el péptido farmacológicamente activo comprende una
 - secuencia de péptido de unión a factor de crecimiento nervioso (NGF).
 15. Molécula según la reivindicación 14, en la que la secuencia de péptido de unión a NGF se selecciona de las SEQ ID NO: 190 a 218.
 - 45 16. Molécula según la reivindicación 1, en la que el péptido farmacológicamente activo comprende una
 - secuencia de péptido de unión a factor de activación de células B (BAFF).
 17. Molécula según la reivindicación 16, en la que la secuencia de péptido de unión a BAFF se selecciona de

las SEQ ID NO: 510 a 594.

18. Molécula según la reivindicación 1, en la que la molécula es un anticuerpo modificado.
19. ADN que codifica para una molécula según la reivindicación 1.
20. Vector de expresión que comprende el ADN según la reivindicación 19.
- 5 21. Célula huésped que comprende el vector de expresión según la reivindicación 20.
22. Célula según la reivindicación 21, en la que la célula es una célula de *E. coli*.
23. Procedimiento para preparar un compuesto farmacológicamente activo, que comprende:
 - a. seleccionar al menos un péptido aleatorizado que modula la actividad de una proteína de interés; y
 - b. preparar un agente farmacológico que comprende una secuencia de aminoácidos del péptido seleccionado en una región de bucle de un dominio Fc de IgG humana del anticuerpo, siendo dicha región de bucle un dominio no terminal del dominio Fc, en el que
 - 10 el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende SEQ ID NO: 599 y el péptido seleccionado se inserta en H₄₉/E₅₀, Y₇₇/N₇₈, K₁₀₇/A₁₀₈ o L₁₃₉/T₁₄₀ de SEQ ID NO: 599; o
 - 15 el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende SEQ ID NO: 603 y el péptido seleccionado se inserta en H₅₃/E₅₄, Y₈₁/N₈₂, K₁₁₁/A₁₁₂ o L₁₄₃/T₁₄₄ de SEQ ID NO: 603; o
 - el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende SEQ ID NO: 604 y el péptido seleccionado se inserta en H₅₃/E₅₄, Y₈₁/N₈₂, K₁₁₁/A₁₁₂ o M₁₄₃/T₁₄₄ de SEQ ID NO: 604; o
 - el dominio Fc es un dominio Fc de IgG3 que comprende SEQ ID NO: 605 y el péptido seleccionado se inserta en H₁₀₀/E₁₀₁, F₁₂₈/N₁₂₉, K₁₅₈/A₁₅₉ o M₁₉₀/T₁₉₁ de SEQ ID NO: 605; o
 - 20 el dominio Fc es un dominio Fc de IgG2 que comprende SEQ ID NO: 606 y el péptido seleccionado se inserta en H₄₉/E₅₀, F₇₇/N₇₈, K₁₀₇/G₁₀₈ o M₁₃₉/T₁₄₀ de SEQ ID NO: 606; o
 - el dominio Fc es un dominio Fc de IgG4 que comprende SEQ ID NO: 607 y el péptido seleccionado se inserta en Q₅₀/E₅₁, F₇₈/N₇₉, K₁₀₈/G₁₀₉ o M₁₄₀/T₁₄₁ de SEQ ID NO: 607; o
 - 25 el dominio Fc es un dominio Fc de IgG que comprende SEQ ID NO: 608 y el péptido seleccionado se inserta en H₆₅/E₆₆, F₉₃/N₉₄, K₁₂₃/A₁₂₄ o M₁₅₇/T₁₅₈ de SEQ ID NO: 608.
24. Procedimiento según la reivindicación 23, en la que el péptido se selecciona en un procedimiento que comprende una o más técnicas seleccionadas de examen basado en levaduras, diseño racional, análisis estructural de proteínas o examen de una biblioteca de presentación en fago, una biblioteca de presentación en *E. coli*, una biblioteca de ribosomas o una biblioteca de péptidos químicos.
- 30 25. Procedimiento según la reivindicación 23, en la que la preparación del agente farmacológico se lleva a cabo mediante:
 - a. preparar un constructo génico que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica para un dominio Fc en el que la secuencia de aminoácidos del péptido seleccionado se inserta en o reemplaza uno o más aminoácidos dentro del dominio Fc; y
 - 35 b. expresar el constructo génico.
26. Procedimiento según la reivindicación 25, en el que el constructo génico se expresa en una célula de *E. coli*.
27. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que la proteína de interés es un receptor de superficie celular.
- 40 28. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que la proteína de interés tiene un epítipo lineal.
29. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que la proteína de interés es un receptor de citocina.
30. Procedimiento para preparar un anticuerpo modificado, que comprende:
 - a) seleccionar al menos un péptido que modula la actividad de una proteína de interés; y
 - b) preparar un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos del péptido seleccionado en una

región de bucle de un dominio Fc de IgG humana del anticuerpo, estando dicha región de bucle en un dominio no terminal del dominio Fc, en el que

el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende SEQ ID NO: 599 y el péptido seleccionado se inserta en H₄₉/E₅₀, Y₇₇/N₇₈, K₁₀₇/A₁₀₈ o L₁₃₉/T₁₄₀ de SEQ ID NO: 599; o

5 el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende SEQ ID NO: 603 y el péptido seleccionado se inserta en H₅₃/E₅₄, Y₈₁/N₈₂, K₁₁₁/A₁₁₂ o L₁₄₃/T₁₄₄ de SEQ ID NO: 603; o

el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende SEQ ID NO: 604 y el péptido seleccionado se inserta en H₅₃/E₅₄, Y₈₁/N₈₂, K₁₁₁/A₁₁₂ o M₁₄₃/T₁₄₄ de SEQ ID NO: 604; o

10 el dominio Fc es un dominio Fc de IgG3 que comprende SEQ ID NO: 605 y el péptido seleccionado se inserta en H₁₀₀/E₁₀₁, F₁₂₈/N₁₂₉, K₁₅₈/A₁₅₉ o M₁₉₀/T₁₉₁ de SEQ ID NO: 605; o

el dominio Fc es un dominio Fc de IgG2 que comprende SEQ ID NO: 606 y el péptido seleccionado se inserta en H₄₉/E₅₀, F₇₇/N₇₈, K₁₀₇/G₁₀₈ o M₁₃₉/T₁₄₀ de SEQ ID NO: 606; o

el dominio Fc es un dominio Fc de IgG4 que comprende SEQ ID NO: 607 y el péptido seleccionado se inserta en Q₅₀/E₅₁, F₇₈/N₇₉, K₁₀₈/G₁₀₉ o M₁₄₀/T₁₄₁ de SEQ ID NO: 607; o

15 el dominio Fc es un dominio Fc de IgG que comprende SEQ ID NO: 608 y el péptido seleccionado se inserta en H₆₅/E₆₆, F₉₃/N₉₄, K₁₂₃/A₁₂₄ o M₁₅₇/T₁₅₈ de SEQ ID NO: 608.

FIG. 1A

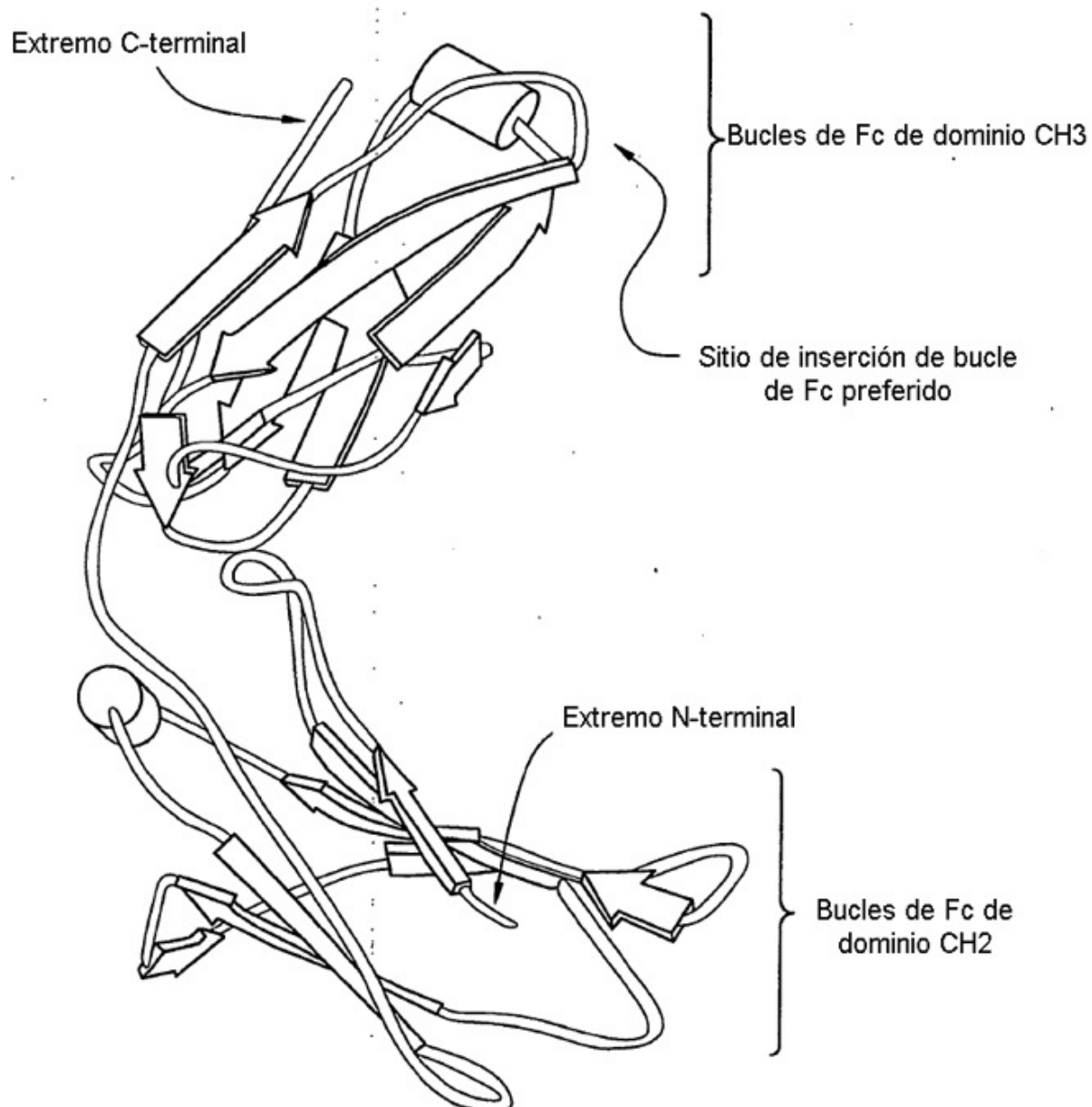


FIG. 1B

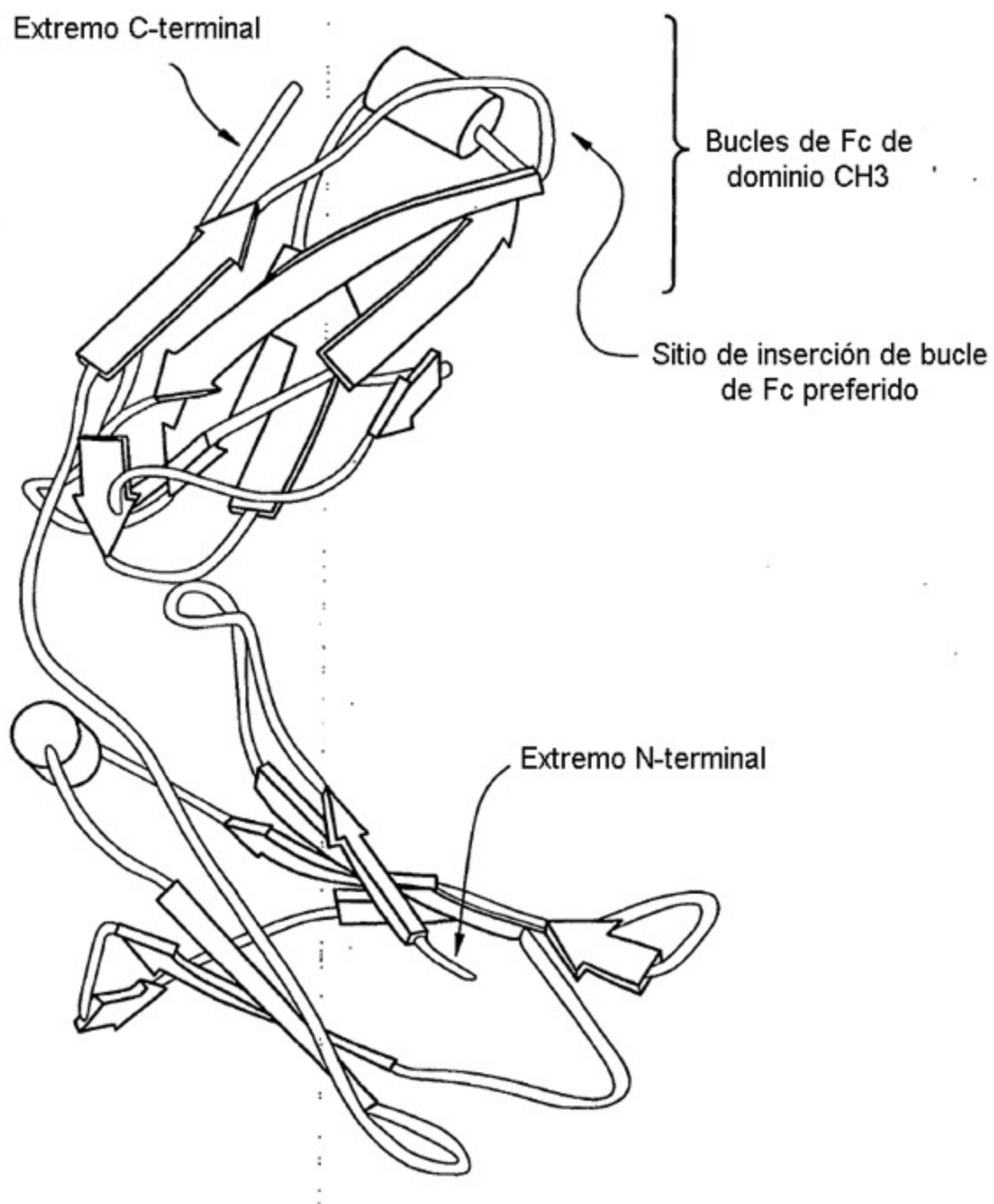


FIG. 1C

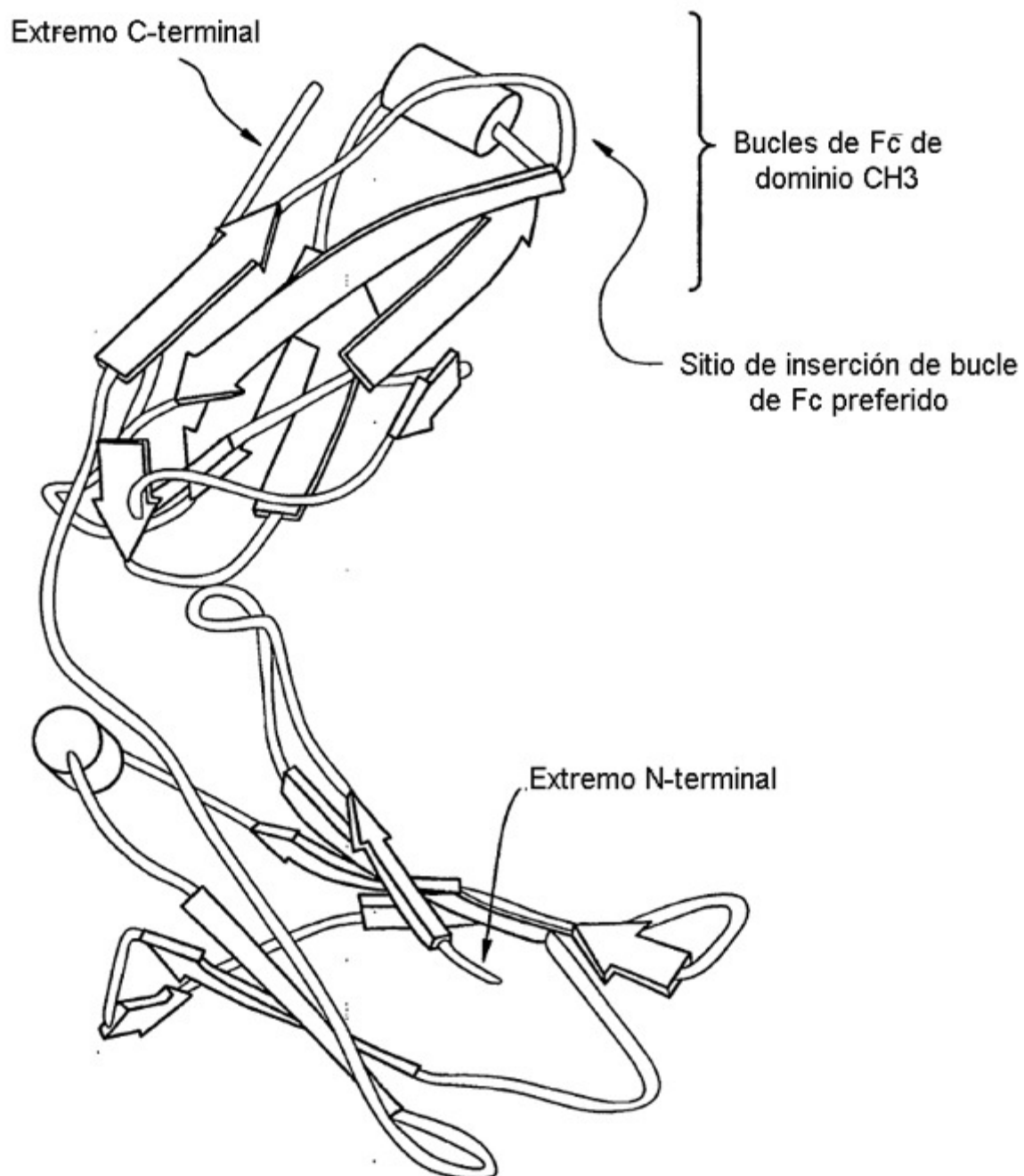


FIG. 2A

1 MDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLE**PP**KPKD TLMISRTPEV TCVVV**DVSHE**
 51 **DPE**VKFNWYV DGVE**VHNAKT** KPR**EEQYNST** YRVVSVLT**VL** **HQDWLNGKEY**
 101 KCKV**SNKALP** **APIEKTISKA** **KQPREPQVY** TLP**PSRDELT** **KNQVSLTCLV**
 151 KGFYPSDIAV EWES**NGQPEN** **NYKTT**PP**VLD** **SDGSFFLYSK** LTVD**KSRWQ**
 201 **GNV**FSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK*

FIG. 2B

huFc-IgA2	(1)	-----DGKSVTCHVKHYTNP	50
huFc-IgM	(1)	-----EGK	
huFc-IgG1	(1)	-----EPK	
huFc-nIgG1	(1)	-----EPK	
huFc-IgG3	(1)	ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPK	
huFc-IgG2	(1)	-----	
huFc-IgG4	(1)	-----	
Consenso	(1)	-----E K	
51			
huFc-IgA1	(16)	SQDVTVPVCPVPSTPPTPSPSTPPTPSPSCCHPRISLHRP-ALEDILIGSE	100
huFc-IgA2	(16)	SQDVTVPVCPVP-----CCHPRISLHRP-ALEDILIGSE	
huFc-IgM	(4)	QVGSGVTTDQVQAEAKESG-----PTTYKVTSTLTIKEDHRGLT	
huFc-IgG1	(4)	SCDKTHTCPPCPAPELLGG-----PSVFLFPPKPKDTLMISRT	
huFc-nIgG1	(4)	SCDKTHTCPPCPAPELLGG-----PSVFLFPPKPKDTLMISRT	
huFc-IgG3	(51)	SCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPK	
huFc-IgG2	(1)	ERKCCVECPCPAPELLGG-----PSVFLFPPKPKDTLMISRT	
huFc-IgG4	(1)	ESKYGPPCPSCPAPELLGG-----PSVFLFPPKPKDTLMISRT	
Consenso	(51)	S D TVPCP CPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRT	
101			
huFc-IgA1	(65)	ANITCTLTGLRDAS-GVTFTWTPS--SGKSAVQGPPEPRLDLCGCYSVSSVL	150
huFc-IgA2	(52)	ANITCTLTGLRDAS-GATFTWTPS--SGKSAVQGPPEPRLDLCGCYSVSSVL	
huFc-IgM	(43)	FCQNASSCVPDQDTAIVFAIPP--SFASIFLTSTKLTCLVTCLTTY	
huFc-IgG1	(42)	PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVENAKTKPREEQFNSTYRVVSVL	
huFc-nIgG1	(42)	PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVENAKTKPREEQFNSTYRVVSVL	
huFc-IgG3	(89)	PEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVENAKTKPREEQFNSTYRVVSVL	
huFc-IgG2	(38)	PEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVENAKTKPREEQFNSTYRVVSVL	
huFc-IgG4	(39)	PEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVENAKTKPREEQFNSTYRVVSVL	
Consenso	(101)	PEVTCVVVDVSHEDPEV FNWYVDGVEVENAKTKPREEQFNSTYRVVSVL	
151			
huFc-IgA1	(112)	PGCAEPHNEKTEFTCTAAHPESKTEFTATLSKS--GNTFRPEVHLLPSPS	200
huFc-IgA2	(99)	PGCAEPHNEKTEFTCTAAHPKTEFTATLSKS--GNTFRPEVHLLPSPS	
huFc-IgM	(90)	DSVTISANSGERETCTVHTDLPSPKQOTISRPGVALHRPDVYLLPPAR	
huFc-IgG1	(92)	TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKAK-GQPREPQVYTLPP-S	
huFc-nIgG1	(92)	TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKAK-GQPREPQVYTLPP-S	
huFc-IgG3	(139)	TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKAK-GQPREPQVYTLPP-S	
huFc-IgG2	(88)	TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKAK-GQPREPQVYTLPP-S	
huFc-IgG4	(89)	TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK-GQPREPQVYTLPP-S	
Consenso	(151)	TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPP S	
201			
huFc-IgA1	(160)	EELALNELVILTCLARGFSPPKQVLMRWLQGSQELP REKYLTWASRQEPS Q	250
huFc-IgA2	(147)	EELALNELVILTCLARGFSPPKQVLMRWLQGSQELP REKYLTWASRQEPS Q	
huFc-IgM	(140)	EQLNLRESATITCLVTGFSPADVFVQMMQRGQPLS PEKYMTSAHPEPQ Q	
huFc-IgG1	(140)	REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ--P ENNYKTTTPFLDSD G	
huFc-nIgG1	(140)	REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ--P ENNYKTTTPFLDSD G	
huFc-IgG3	(187)	REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQ--P ENNYKTTTPFLDSD G	
huFc-IgG2	(136)	REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ--P ENNYKTTTPFLDSD G	
huFc-IgG4	(137)	QREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ--P ENNYKTTTPFLDSD G	
Consenso	(201)	REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ P ENNYKTTTPFLDSD G	

FIG. 2C

		251		300
huFc-IgA1	(210)	GTTFAMVTSILRVAAEDAKKGGDTFSOMVGHEALPLAFTQKTIIDRLAGKPT		
huFc-IgA2	(197)	GTTFAMVTSILRVAAEDAKKGGDTFSOMVGHEALPLAFTQKTIIDRLAGKPT		
huFc-IgM	(190)	PG-RYFAHSILTVSEEEWNIGETITC-VAHDALPNRVITERTVDKSTGKPT		
huFc-IgG1	(188)	---SFFLYSKLTVDKSRWQGNVFSOSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK---		
huFc-nIgG1	(188)	---SFFLYSKLTVDKSRWQGNVFSOSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK---		
huFc-IgG3	(235)	---SFFLYSKLTVDKSRWQGNVFSOSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK---		
huFc-IgG2	(184)	---SFFLYSKLTVDKSRWQGNVFSOSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK---		
huFc-IgG4	(185)	---SFFLYSRITVDKSRWQGNVFSOSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK---		
Consenso	(251)	SFFLYSKLTVDKSRWQGNVFSOSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK		
		204		
		301		316
huFc-IgA1	(260)	HVNVSVVMAEVDGTCY		
huFc-IgA2	(247)	HVNVSVVMAEVDGTCY		
huFc-IgM	(238)	LYNVSLVMSDTAGTCY		
huFc-IgG1	(233)	-----		
huFc-nIgG1	(233)	-----		
huFc-IgG3	(280)	-----		
huFc-IgG2	(229)	-----		
huFc-IgG4	(230)	-----		
Consenso	(301)			
		230		

FIG. 2D

		1		50
Fc de Amgen	(1)	EGGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFI FPPPKDTLMISRTPEVTCVVV		
Cadena C de Fc 1T1A.pdb:	(1)	-----SVFI FPPPKDMLTLTLTEKVTCTVVV		
Consenso	(1)	SVFI FPPK KD L IS TP VTCVVV		
		51		100
Fc de Amgen	(51)	DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNPKTKPREEDQNSTYRMVSVLITVLEQDWL		
Cadena C de Fc 1T1A.pdb:	(27)	DISQNDPEVKFSWFIDQVEVHTAQTTHAFKQSNSTLRVSSELEIVHRDWL		
Consenso	(51)	DTS DPEVKF WFID VEVH A T E Q NST R VS L I I H DWL		
		101		150
Fc de Amgen	(101)	NGKTYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSRDELTKNQVS		
Cadena C de Fc 1T1A.pdb:	(77)	NGKTEKCKVNSGAFAPAPIEKSISKPEETPRGPQVYTMAPPKDELTKQVS		
Consenso	(101)	NGK FRCKV A PAPIEKSISK G PR PQVYTL P KDELTK QVS		
		151		200
Fc de Amgen	(151)	LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVLK		
Cadena C de Fc 1T1A.pdb:	(127)	ITCLVKGFYFPDIYTEMKNGQEQENYKNTTPHMDTDSYFLYSKLAVKK		
Consenso	(151)	ITCLVKGFYP DI EW NGQP NYK TPP LDSGDSFFLYSKL V K		
		201		233
Fc de Amgen	(201)	SRWQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK		
Cadena C de Fc 1T1A.pdb:	(177)	ETWQGNVFETCSVLHEGLHNHHTKSLSH----		
Consenso	(201)	WQGN FSCSVLHEALHNHHT KSLS		
		177		

FIG. 3A

1 MDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
 51 DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
 101 KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELG **GLADHGQCIR**
 151 **WFWMCPPPEGW** EGGTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP
 201 FVLDSGGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP
 251 GK*

FIG. 3B

1 MDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
 51 DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
 101 KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV
 151 KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
 201 GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGKGG **GGGAQLADHG QCIRWFWMCP**
 251 **PEGWE***

FIG. 3C

1 MDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
 51 DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
 101 KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDEL **GGGGTYSCHFGL**
 151 **TWVCKPQGGGG** TKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTPPVLD
 201 SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK*

FIG. 3D

```

1 MDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
51 DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
101 KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELG GIEGPTLRQW
151 LAARAGGTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD
201 GSFFLYSKLT VDKSRWQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK*

```

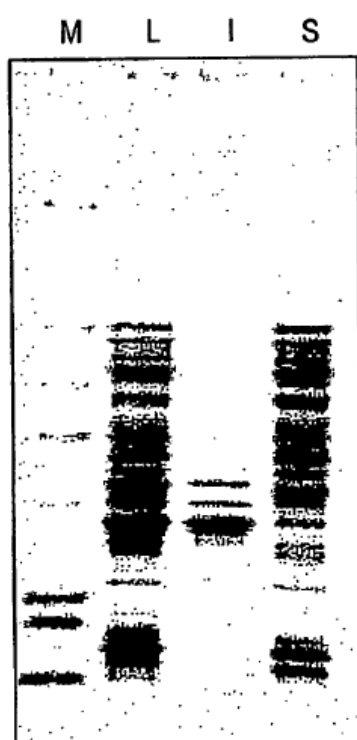
FIG. 3E

```

1 MDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
51 DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
101 KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV
151 KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
201 GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGKGG GGGIEGPTLR QWLAARAGGG
251 GGGGIEGPT LRQWLAARA

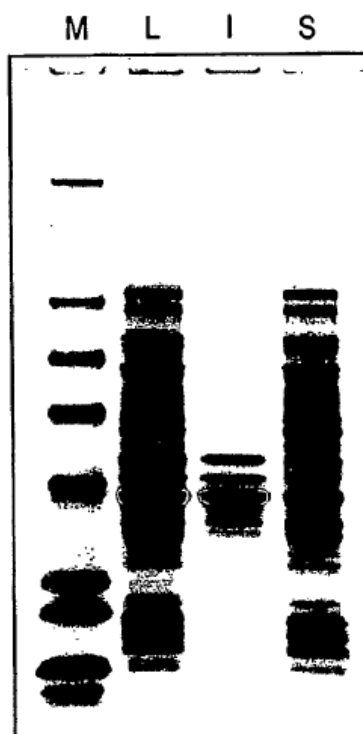
```

FIG. 4A



Bucle de Fc-TN8-19-07
N.º 6951

FIG. 4B



Fc-TN8-19-07
N.º 6826

FIG. 5

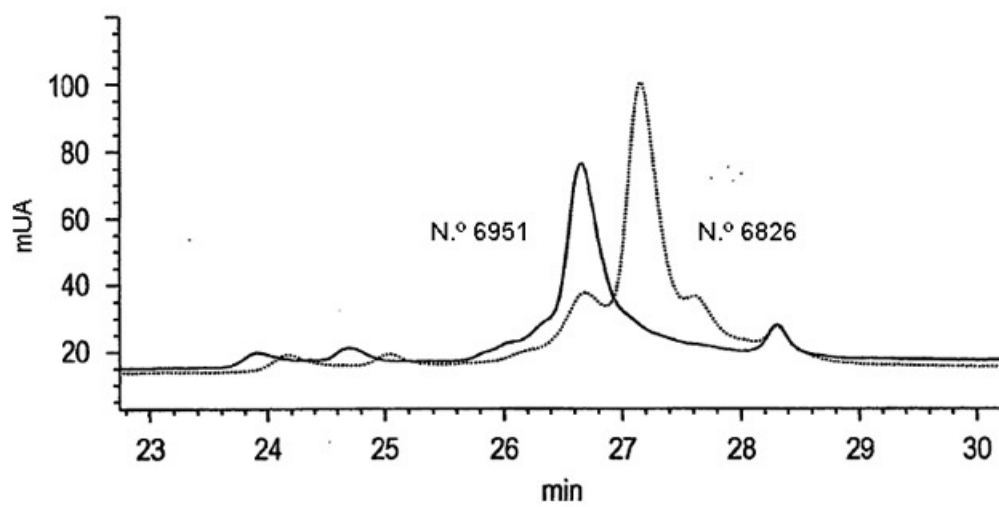


FIG. 6

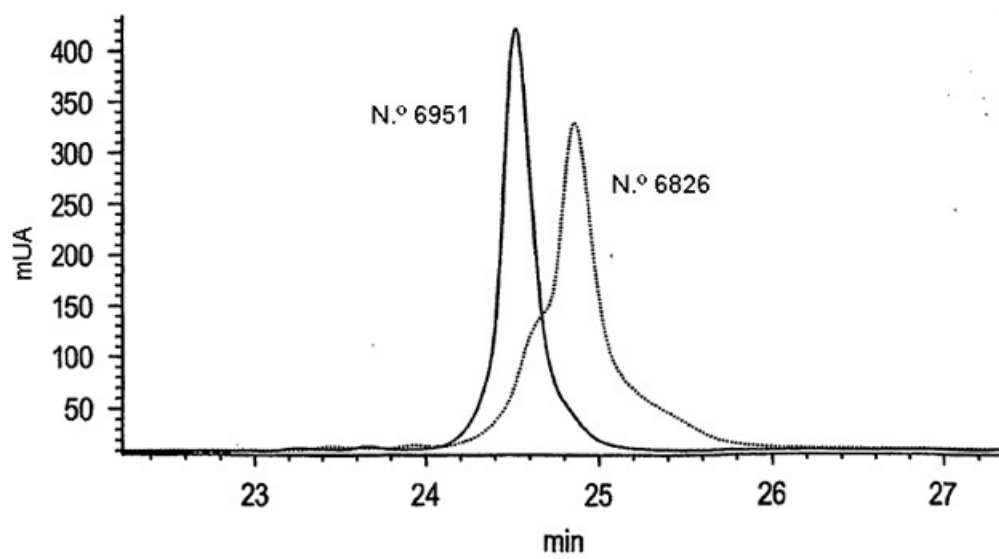


FIG. 7

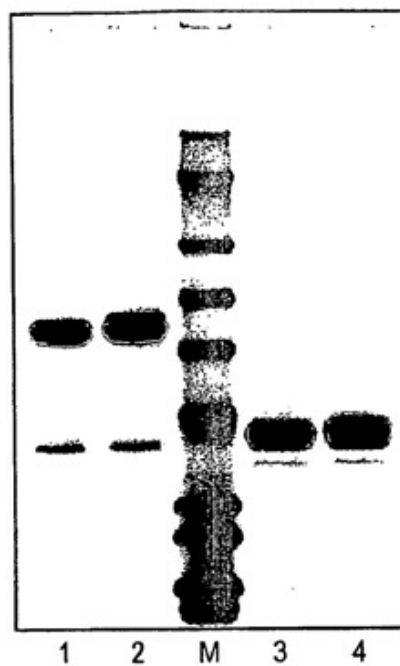


FIG. 8

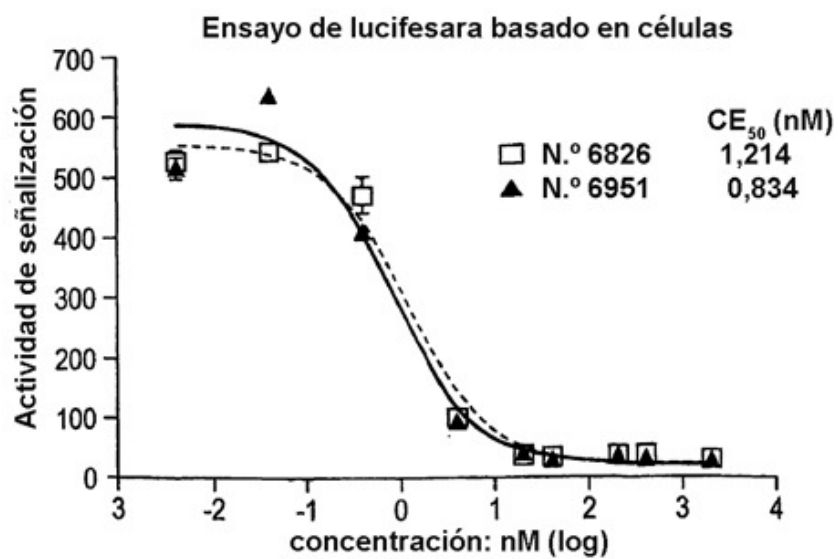


FIG. 9

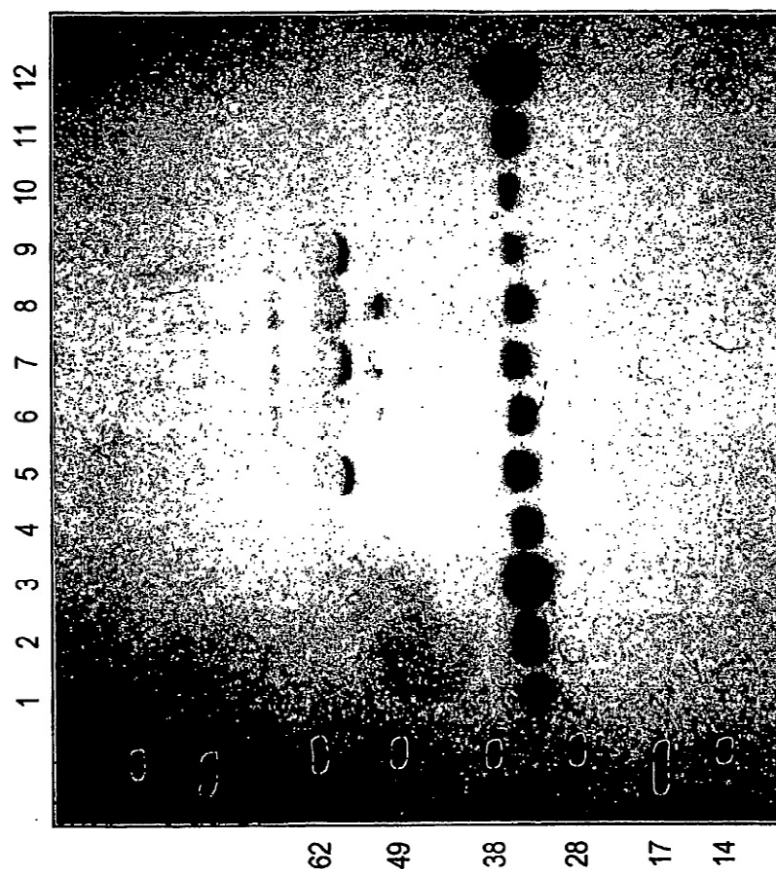


FIG. 10A

```

1  MDKTHTCPPC PAPELLGGPS VLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
51  DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
101 KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELG GQEECEWDPW
151 TCEHMGGTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDS
201 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK*

```

FIG. 10B

```

1  MDKTHTCPPC PAPELLGGPS VLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
51  DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
101 KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV
151 KGFYPSDIAV EWESNGQOPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
201 GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGKGG GGAQEECE WDPWTCEHML
251 E*

```

FIG. 11A

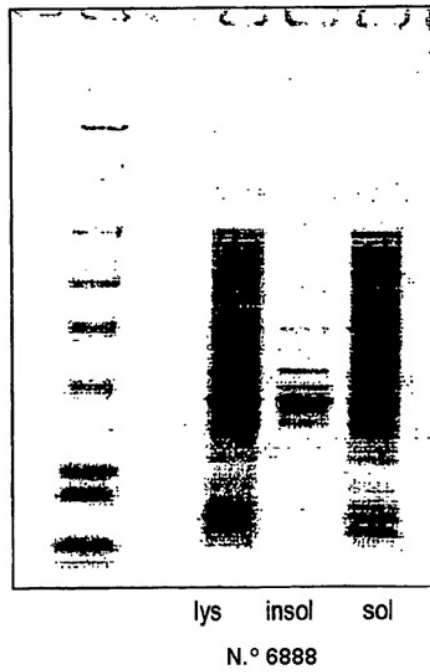


FIG. 11B

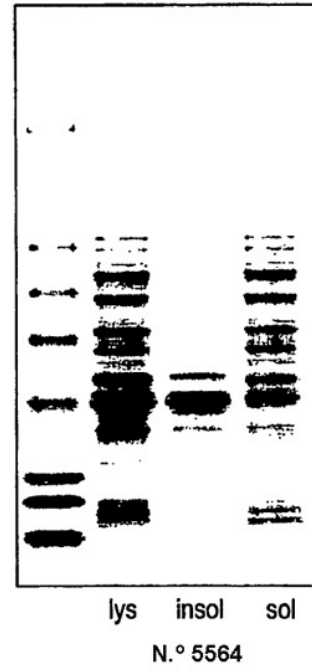


FIG. 12

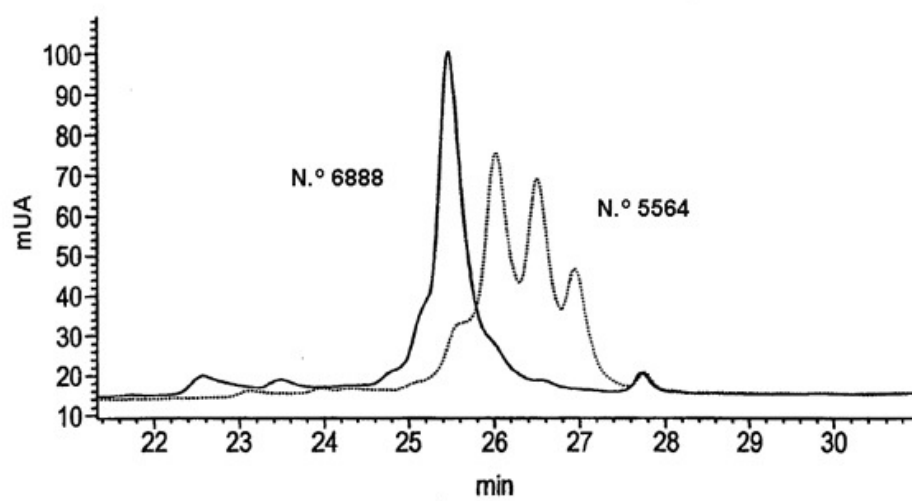


FIG. 13

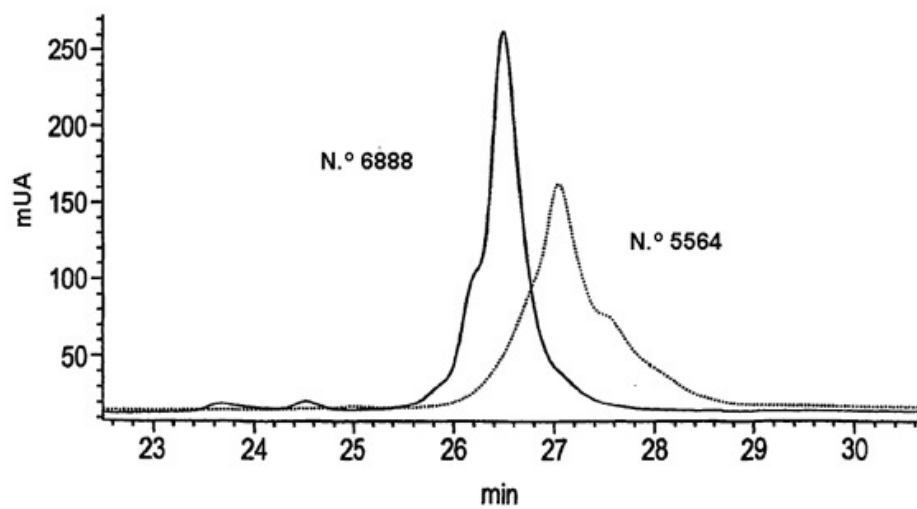


FIG. 14

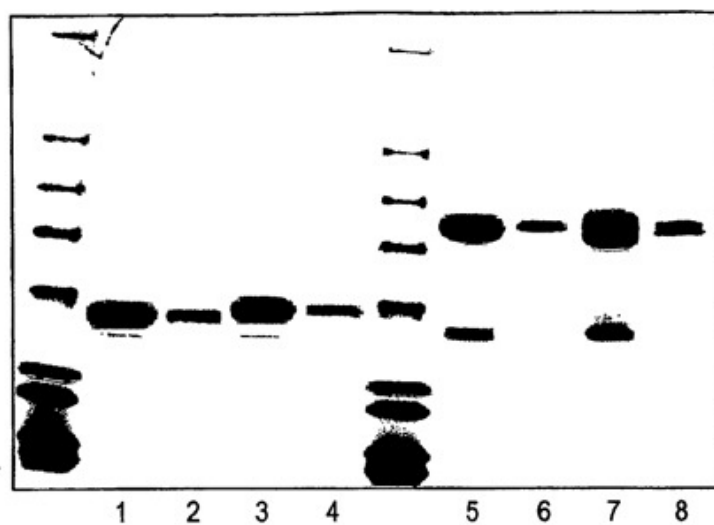


FIG. 15

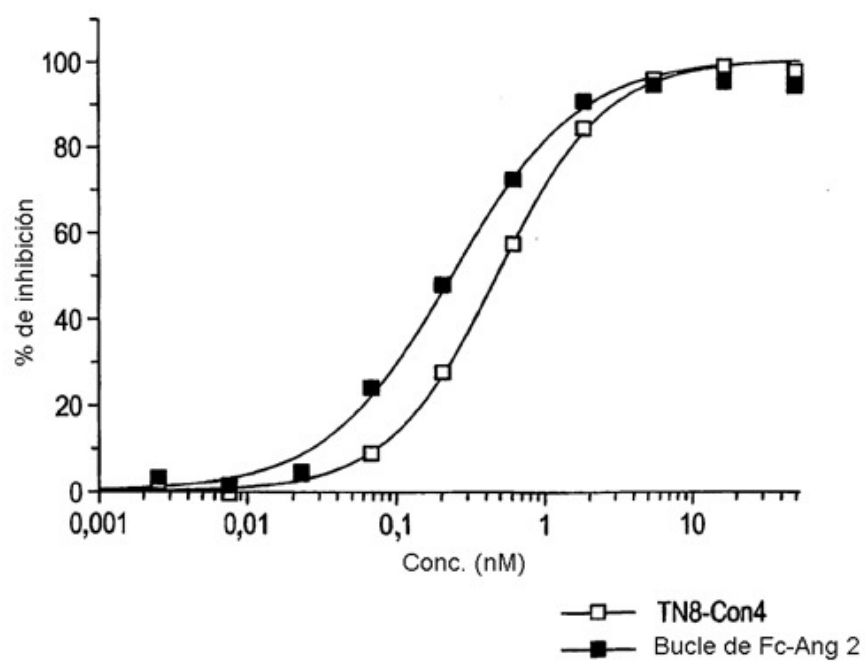


FIG. 16

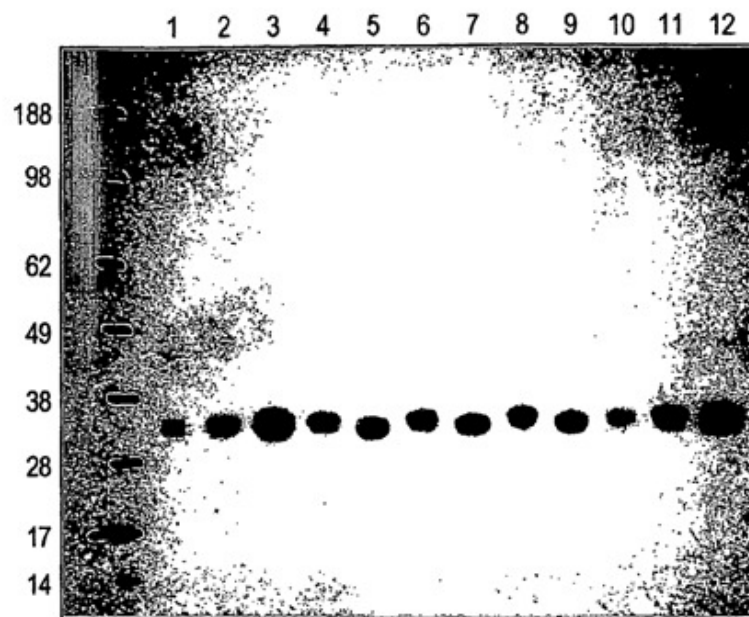


FIG. 17

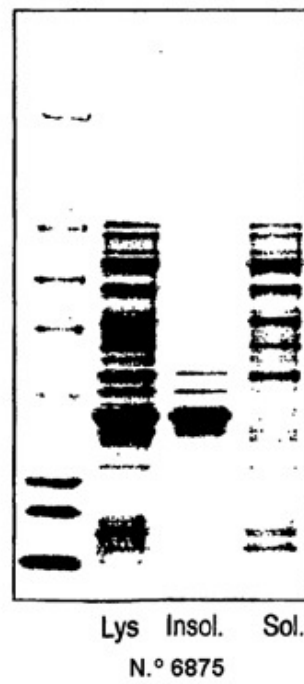


FIG. 18

Ensayo de polifерación UT7
27/10/03

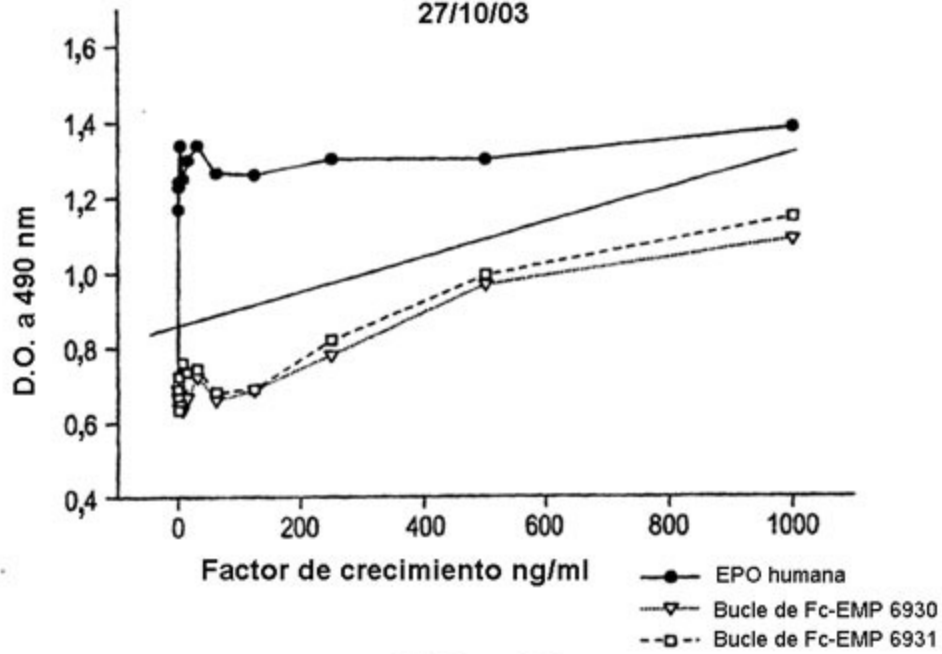


FIG. 19

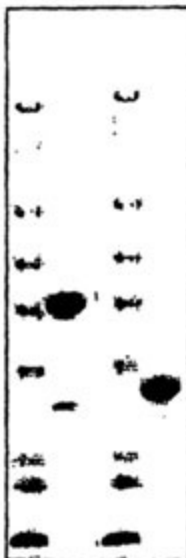


FIG. 20

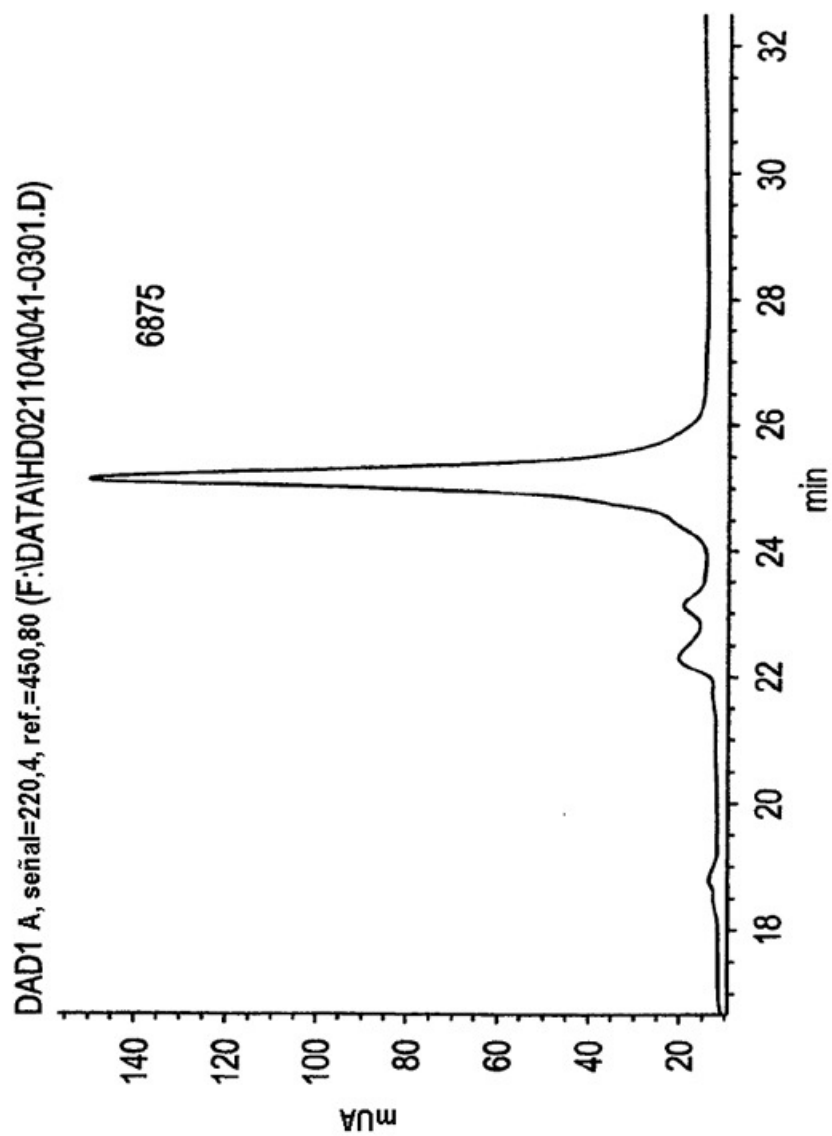


FIG. 21

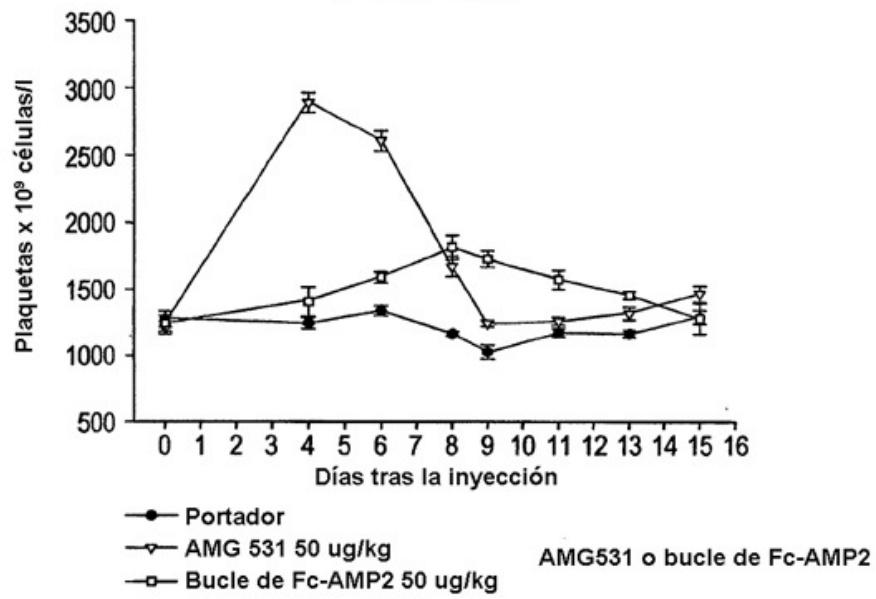


FIG. 22

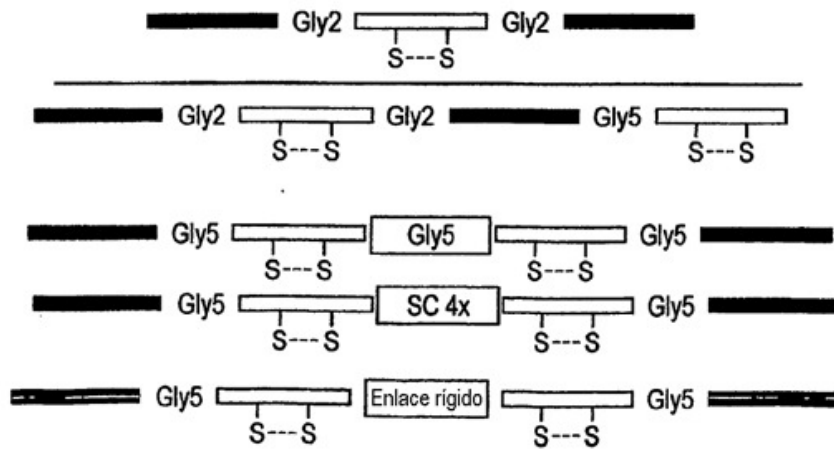


FIG. 23

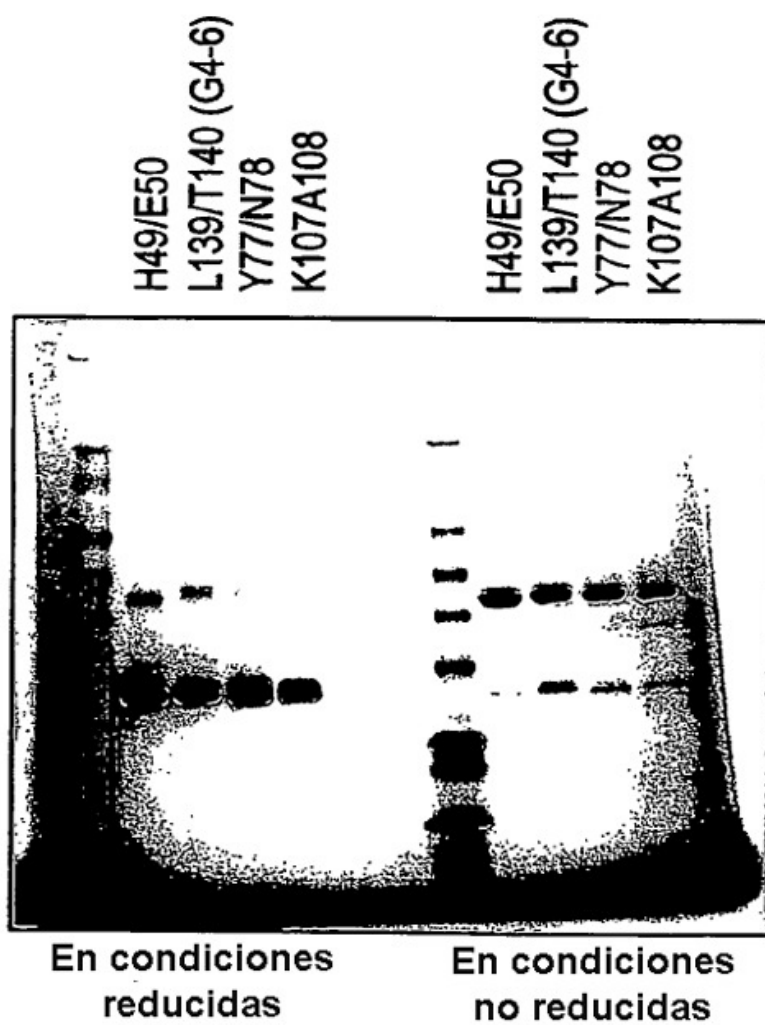


FIG. 24

