

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 915 851**

51 Int. Cl.:

C12P 21/02 (2006.01)
C07K 14/50 (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.12.2013 PCT/US2013/077782**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14105939**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2013 E 13868063 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2022 EP 2938740**

54 Título: **Péptidos quiméricos de FGF19 para usar en el tratamiento de trastornos de ácidos biliares**

30 Prioridad:

27.12.2012 US 201261746499 P
13.03.2013 US 201361779604 P
04.10.2013 US 201361887129 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.06.2022

73 Titular/es:

NGM BIOPHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
333 Oyster Point Blvd.
South San Francisco CA 94080, US

72 Inventor/es:

LING, LEI y
LUO, JIAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 915 851 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

Péptidos quiméricos de FGF19 para usar en el tratamiento de trastornos de ácidos biliares

Campo de la invención

La invención se refiere a fusiones de proteínas FGF19 y/o factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) y secuencias peptídicas (y peptidomiméticos), y variantes de fusiones de proteínas FGF19 y/o FGF21 y secuencias peptídicas (y peptidomiméticos) que modulan la homeostasis de los ácidos biliares, y usos de las variantes y fusiones en el tratamiento de trastornos relacionados y asociados con ácidos biliares.

Introducción

Los ácidos biliares son ácidos esteroideos que se encuentran predominantemente en la bilis de los mamíferos, regulan la homeostasis del colesterol, los triglicéridos, la glucosa y la energía, y facilitan la digestión y la absorción de lípidos en el intestino delgado. La emulsificación de lípidos y vitaminas liposolubles en el intestino permite la formación de micelas que luego pueden ser transportadas a través del sistema lácteo. Otras funciones de los ácidos biliares incluyen impulsar el flujo de bilis para eliminar los catabolitos del hígado y ayudar a reducir la flora bacteriana que se encuentra en el intestino delgado y el tracto biliar. Los ácidos biliares también están implicados en la regulación de su propia síntesis y circulación enterohepática. Ver, por ejemplo, Staels *et al.*, Diabetes Care (2009), vol. 32, suplemento n.º 2 S237-S245.

En los seres humanos, la producción de ácidos biliares se produce principalmente en los hepatocitos perivenosos a través de una serie de reacciones enzimáticas que convierten el colesterol en los dos ácidos biliares primarios, el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico. Los ácidos biliares primarios se sintetizan por dos vías distintas. En la vía "clásica" o "neutra", los ácidos biliares primarios se producen por hidroxilación del colesterol a través de la catálisis de la enzima colesterol 7 α -hidroxilasa (cyp7a1) del citocromo P450, que cataliza la primera etapa, que también es limitante de la velocidad, en la vía de síntesis clásica del ácido biliar (ver, por ejemplo, Inagaki *et al.*, Cell Metabolism, 2:217-225 (octubre de 2005)).

Como se describe más adelante en este documento, la actividad de cyp7a1 es regulada negativamente por el ácido cólico y es regulada positivamente por el colesterol; por lo tanto, cyp7a1 está regulado por los propios ácidos biliares. La conversión de colesterol en ácidos biliares se efectúa principalmente por esta vía. Además, en la mayoría de los individuos, aproximadamente el 6 % de los ácidos biliares se sintetizan mediante una vía "alternativa" o "ácida". Esta vía está regulada por la enzima cyp27a1, que convierte los oxisteroles en ácidos biliares. A diferencia de cyp7a1, cyp27a1 no está regulado por los propios ácidos biliares.

Cuando el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico se secretan hacia la luz del intestino, las bacterias intestinales deshidroxilan una porción de cada uno para formar los ácidos biliares secundarios, el ácido desoxicólico (derivado del ácido cólico) y el ácido litocólico (derivado del ácido quenodesoxicólico). Las células hepáticas pueden conjugarse con uno de los dos aminoácidos, la glicina o la taurina, para formar un total de ocho posibles ácidos biliares conjugados, denominados sales biliares. Así, en total, los principales ácidos biliares son el ácido cólico, el ácido quenodesoxicólico, el ácido glucocólico, el ácido taurocólico, el ácido desoxicólico y el ácido litocólico. Estos cuatro ácidos biliares pueden transportarse de vuelta al torrente sanguíneo, regresar al hígado y volver a secretarse a través de la circulación enterohepática. Ver, por ejemplo, Staels *et al.*, Diabetes Care (2009), vol. 32, suplemento 2 S237-S245.

Los ácidos biliares primarios (ácido cólico y ácido quenodesoxicólico) se sintetizan en el hígado, mientras que los ácidos biliares secundarios (ácido desoxicólico y ácido litocólico) son producidos por bacterias. Los cuatro ácidos biliares se secretan hacia la luz canalicular de la bilis para su almacenamiento en la vesícula biliar como micelas mixtas con fosfolípidos y colesterol. Tras la ingestión de una comida, la colecistoquinina estimula la contracción de la vesícula biliar, lo que da como resultado la liberación de ácidos biliares micelares hacia la luz intestinal para ayudar a la digestión. La circulación enterohepática permite que aproximadamente del 90 al 95 % de los ácidos biliares se reabsorban desde el íleon distal y se transporten de vuelta al hígado; esta captación y transporte de ácidos biliares se produce principalmente con los hepatocitos pericentrales. Aproximadamente el 5 % de los ácidos biliares que no se reabsorben se eliminan en las heces y esa cantidad de pérdida se reemplaza posteriormente por la síntesis de ácidos biliares *de novo* en el hígado. Ver, por ejemplo, Rose *et al.*, Cell Metabolism, 14:1, pp. 123-130 (6 de julio de 2011).

Los ácidos biliares primarios (ácido quenodesoxicólico y ácido cólico) son ligandos/activadores fisiológicos del receptor farnesoide X (FXR), el receptor pregnano X (PXR) y el receptor constitutivo de androstano (CAR), y el ácido litocólico es un ligando para el receptor de vitamina D (VDR) y el receptor acoplado a proteína G TGR5. FXR muestra una alta selectividad por los ácidos biliares; por el contrario, PXR y CAR actúan sobre varios receptores que integran la homeostasis de lípidos con el metabolismo de xenobióticos. FXR, PXR, CAR y TGR5 ejercen actividades sinérgicas en la regulación de la homeostasis de los lípidos y la glucosa y el gasto de energía, así como en la regulación de la sensibilidad a la insulina hepática y periférica. Como tensioactivos o detergentes, los ácidos biliares son potencialmente tóxicos para las células, y el tamaño de la reserva de ácidos biliares está estrictamente regulado en el hígado y el intestino para evitar la acumulación de citotóxicos. Cuando aumenta el tamaño de la reserva de ácidos biliares, se activa un mecanismo de retroalimentación que implica la interacción de varios receptores nucleares, incluido FXR, para inhibir la síntesis de ácidos biliares *de novo*. Ver, por ejemplo, Fiorucci *et al.*, Prog. Lipid Res., 2010 abril, 49(2):171-185, Epub 2009 2 de diciembre.

La síntesis de ácidos biliares en el hígado está regulada negativamente por la hormona FGF19. La FGF19 es secretada desde el intestino y envía señales al hígado para reprimir Cyp7a1. En comparación, la activación del FXR intestinal debido al flujo transintestinal de ácidos biliares después de una comida también induce la expresión de FGF19, que es liberada por las células epiteliales del intestino delgado y circula para unirse a los receptores del receptor 4 de FGF de los hepatocitos (FGFR4); los receptores FGFR4 señalan una reducción en la síntesis de ácidos biliares a través de la activación de la vía de la quinasa NH₂-terminal c-Jun (JNK). La represión de CYP7A1 da como resultado una disminución de la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol intrahepático en respuesta al ciclo diario de alimentación y ayuno.

El documento US 2011/0104152 A1 describe FGF19v, una variante de FGF19, que muestra actividad supresora de Cyp7a1 y Cyp8ab1, reducción de los niveles de glucosa y lípidos en sangre, y reducción de la inducción de la proliferación de hepatocitos.

Implicaciones terapéuticas

Tal como se describe en el presente documento, la homeostasis anómala de los ácidos biliares puede dar como resultado, o exacerbar, una serie de trastornos, que incluyen colestasis, derivación portosistémica, enfermedad de Crohn y displasia microvascular hepática. Además, los ácidos biliares desempeñan un papel en la modulación del síndrome metabólico, un conjunto de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares que incluyen obesidad visceral, resistencia a la insulina, dislipidemia, aumento de la presión arterial e hipercoagulabilidad. Por tanto, la modulación de la actividad de los ácidos biliares puede proporcionar una serie de efectos terapéuticos beneficiosos.

Trastornos relacionados con los lípidos y la glucosa

La activación de FXR por ácidos biliares (o agonistas de FXR sintéticos no esteroideos) reduce los triglicéridos en plasma y se ha demostrado que mejora la hiperglucemia en ratones diabéticos. Los ácidos biliares también pueden regular el gasto de energía de manera independiente de FXR en ratones a través de la activación del receptor TGR5 acoplado a proteína G. Por lo tanto, la modulación de la actividad de FXR y el metabolismo de los ácidos biliares puede proporcionar un enfoque terapéutico para el tratamiento, por ejemplo, del síndrome metabólico y la diabetes de tipo 2. Véase, por ejemplo, Lefebvre *et al.*, *Physiol Rev.*, enero de 2009, 89(1):147-191.

La síntesis de ácidos biliares (junto con la resección ileal) altera la circulación enterohepática de ácidos biliares, disminuye el colesterol total y LDL en plasma y aumenta los niveles de colesterol HDL, apolipoproteína (apo)-A1 y triglicéridos. Como consecuencia directa de la interrupción del retorno de los ácidos biliares al hígado, se desreprime la expresión de cyp7a1 y se estimula la conversión de colesterol en ácidos biliares. Por lo tanto, los agentes que secuestran los ácidos biliares en el intestino (por ejemplo, la colestiramina) evitan su reabsorción, lo que da como resultado, como mecanismo compensatorio, que más colesterol endógeno se desvíe hacia la producción de ácidos biliares, lo que conduce a niveles reducidos de colesterol.

El agotamiento del colesterol hepático debido al aumento de la desviación hacia la síntesis de ácidos biliares conduce a un aumento de la expresión del receptor de LDL hepático, lo que da como resultado la expresión del receptor de LDL que explica la disminución del colesterol total y LDL producido por la síntesis de ácidos biliares o la resección ileal. Se cree que FXR tiene una función reguladora independiente tanto en el metabolismo del colesterol HDL como en el de los triglicéridos.

Como se señaló, también se ha descubierto que la síntesis de ácidos biliares está asociada con la diabetes de tipo 2. Varios factores pueden contribuir a la regulación de la glucosa, incluidos los efectos sobre el tamaño y la composición de la reserva de ácidos biliares, las alteraciones mediadas por FXR en la producción de glucosa hepática y la absorción intestinal de glucosa, las influencias en la sensibilidad periférica a la insulina, los efectos de las incretinas y el uso de energía. La modulación de la síntesis de ácidos biliares no solo es útil en el tratamiento de la diabetes, sino que también puede encontrar utilidad clínica en el tratamiento de la prediabetes.

Malabsorción de ácidos biliares y diarrea

Las concentraciones excesivas de ácidos biliares en el colon, resultantes, por ejemplo, de la malabsorción de ácidos biliares, son una causa de diarrea crónica. Cuando grandes cantidades de ácidos biliares ingresan al colon, estimulan la secreción de agua y la motilidad intestinal causando diarrea crónica, un trastorno conocido como diarrea por ácidos biliares ("bile acid diarrhea", BAD). Más particularmente, cuando se reduce la expresión intestinal de los transportadores de ácidos biliares, el intestino es menos eficaz en la reabsorción de ácidos biliares (malabsorción de ácidos biliares de tipo 1). De manera similar, si la motilidad intestinal se ve afectada por la cirugía gastrointestinal, o si los ácidos biliares se desconjugan por sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, la absorción es menos eficiente (malabsorción de ácidos biliares tipo 3). También hay un grupo muy pequeño de pacientes que no muestran signos evidentes de enfermedad (malabsorción de ácidos biliares tipo 2) (ver, en general, Walters *et al.*, *Clin. Gastroenterol Hepatol.*, 7:1189-1194 (noviembre de 2009)).

Colestasis y cirrosis biliar primaria

El estado de colestasis está causado por una interrupción aguda o crónica de la excreción de bilis (a través, por ejemplo, de una obstrucción) dentro o fuera del hígado. La falta de formación de bilis da como resultado daño hepático colestásico progresivo y muerte. La obstrucción hace que las sales biliares, el pigmento biliar bilirrubina y los lípidos se acumulen en la corriente sanguínea en lugar de eliminarse normalmente. Los síntomas de la colestasis crónica incluyen decoloración de la piel, cicatrices o lesiones en la piel causadas por rascarse, dolor óseo, xantoma o xantelasma. Los pacientes con colestasis avanzada se sienten enfermas, se cansan con facilidad y con frecuencia tienen náuseas. El dolor abdominal y síntomas sistémicos, tales como anorexia, vómitos y fiebre, por lo general se deben a la afección subyacente que causa la colestasis.

La colestasis intrahepática generalmente es causada por hepatitis o por medicamentos que producen síntomas parecidos a la hepatitis. Los agentes derivados de la fenotiazina, incluida la clorpromazina, pueden causar fiebre e inflamación repentinas, aunque los síntomas suelen desaparecer después de suspender los agentes. En casos raros, una afección parecida a la cirrosis biliar crónica, que se analiza más adelante, persiste incluso después de suspender el medicamento. Algunos pacientes experimentan una reacción similar en respuesta, por ejemplo, a los antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina e imipramina) y fenilbutazona. La colestasis intrahepática también puede tener otras causas, como la hepatopatía alcohólica, la cirrosis biliar primaria y el cáncer que ha hecho metástasis.

En comparación, hay varios orígenes de la colestasis extrahepática, incluso como un efecto adverso de ciertos medicamentos, una complicación de una cirugía, una lesión grave, una infección que destruye los tejidos o alimentación intravenosa. La colestasis extrahepática puede ser causada por afecciones, tales como tumores y cálculos biliares que bloquean el flujo de bilis desde la vesícula biliar al duodeno (por ejemplo, por un cálculo que obstruye el colédoco). La colestasis extrahepática también puede ser causada por cáncer de páncreas y, con menos frecuencia, como resultado de un estrechamiento no canceroso del conducto común, carcinoma ductal o trastornos del páncreas.

Los síntomas de la colestasis tanto intrahepática como extrahepática incluyen ictericia, orina oscura y heces pálidas. La picazón en la piel puede ser grave si la afección está avanzada.

La colestasis intrahepática del embarazo ("intrahepatic cholestasis of pregnancy", ICP) se desarrolla con frecuencia durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, y es la segunda causa más común de ictericia durante el embarazo. Aunque los síntomas generalmente desaparecen dentro de las dos a cuatro semanas posteriores al nacimiento del bebé, pueden reaparecer si la madre vuelve a serlo posteriormente. Una afección similar afecta a algunas mujeres que toman anticonceptivos orales, pero los síntomas desaparecen al suspender el uso de anticonceptivos orales.

Los errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares son trastornos genéticos raros que a veces se presentan como colestasis neonatal. Se caracteriza por una falla en la producción de ácidos biliares normales y una acumulación de ácidos biliares poco frecuentes e intermedios de ácidos biliares. Si no se diagnostica o se diagnostica incorrectamente, tales errores congénitos pueden provocar insuficiencia o enfermedad hepáticas crónicas progresivas.

La colestasis inducida por fármacos puede ser una complicación de la quimioterapia u otros medicamentos. Los dos tipos principales de colestasis inducida por fármacos son las reacciones idiosincrásicas y lesiones tóxicas directas. Pueden producirse reacciones idiosincrásicas al inicio del tratamiento o posteriormente. Las respuestas alérgicas son variadas y no están relacionadas con la cantidad de medicamento que se toma.

En la lesión tóxica directa, la gravedad de los síntomas es paralela a la cantidad de medicación implicada. Esta afección se desarrolla poco tiempo después de que comienza el tratamiento, sigue un patrón predecible y, por lo general, causa daño hepático. Se desarrollan reacciones tóxicas directas en el 1 % de todos los pacientes que toman clorpromazina.

La afección rara de la colestasis recurrente familiar benigna se caracteriza por episodios breves y repetidos de prurito e ictericia, aunque los síntomas desaparecen con frecuencia y la afección no causa cirrosis (ver, en general, Rose et al., Cell Metabolism, 14(1):123-130 (julio de 2011)).

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática progresiva que surge principalmente de la destrucción autoinmunitaria de los conductos biliares que transportan los ácidos biliares fuera del hígado, lo que produce colestasis. A medida que avanza la enfermedad, la acumulación tóxica persistente de ácidos biliares provoca daño hepático progresivo caracterizado por inflamación crónica y fibrosis.

Si bien la CBP es rara, es la enfermedad hepática colestásica más común y es la quinta causa más común de trasplante de hígado en los Estados Unidos. La mayoría de los pacientes con CBP son asintomáticos en el momento del diagnóstico inicial, pero la mayoría desarrolla síntomas, tales como fatiga y prurito, con el tiempo. La ictericia puede resultar de una enfermedad avanzada. Aunque no se requiere, se puede usar una biopsia de hígado para confirmar el diagnóstico de CBP, y la bilirrubina se controla con frecuencia para proporcionar una indicación de la función hepática. Los niveles séricos elevados de ALP, una enzima liberada por las células hepáticas en respuesta a la toxicidad mediada por ácidos biliares, generalmente se controlan de cerca en los pacientes como un indicador de la respuesta al tratamiento y el pronóstico.

A pesar de recibir ursodiol, el tratamiento convencional para la CBP, una parte significativa de los pacientes con CBP avanzada progresarán a insuficiencia hepática, trasplante o muerte en un plazo de cinco a diez años. Como resultado, actualmente se están evaluando terapias alternativas. Un agente potencialmente prometedor es OCA, es un análogo de ácido biliar y agonista de FXR derivado del ácido quenodesoxicólico de ácido biliar humano primario, o CDCA. Se está evaluando OCA para pacientes que tienen una respuesta terapéutica inadecuada al ursodiol o que no pueden tolerar el ursodiol (Intercept Pharmaceuticals, Nueva York).

Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria es un proceso inflamatorio fibrosante crónico que provoca la destrucción del árbol biliar y la cirrosis biliar. Las estenosis se localizan tanto en los conductos intrahepáticos como extrahepáticos en más del 80 % de los pacientes, pero aproximadamente el 10 % de estos pacientes tienen solo estenosis intrahepáticas, mientras que menos del 5 % tendrán solo estenosis extrahepáticas. Las remisiones y recaídas caracterizan el curso de la enfermedad. Aunque se desconoce la causa de la colangitis esclerosante primaria, se cree que el daño al conducto biliar sucede a través de una o más anomalías genéticas de la regulación inmunitaria, infección viral, toxinas de bacterias intestinales, bacterias en el sistema venoso portal, daño vascular isquémico, y ácidos biliares tóxicos de las bacterias intestinales.

La mayoría de los pacientes con colangitis esclerosante primaria tienen una enfermedad inflamatoria intestinal subyacente (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn). Los pacientes tienen más probabilidades de tener colitis ulcerosa que enfermedad de Crohn (un 85 % frente a un 15 %), y aproximadamente entre el 2,5 y el 7,5 % de todos los pacientes con colitis ulcerosa tienen colangitis esclerosante primaria. La colangitis esclerosante primaria puede permanecer inactiva durante largos períodos de tiempo en algunos pacientes; en la mayoría de los casos, sin embargo, es progresiva.

La prevalencia de la colangitis esclerosante primaria en los Estados Unidos es de aproximadamente 1 a 6 casos por cada 100 000 habitantes, y la gran mayoría son caucásicos. Aproximadamente el 75 % de los pacientes con colangitis esclerosante primaria son hombres con una edad promedio de aproximadamente 40 años al momento del diagnóstico. El manejo de esta enfermedad en las primeras etapas implica el uso de medicamentos para prevenir la progresión de la enfermedad. Los abordajes endoscópico y quirúrgico se reservan para el momento en que se desarrollan los síntomas. En última instancia, es posible que se requiera un trasplante de hígado y este ofrece la única posibilidad de una cura completa. Los pacientes con colangitis esclerosante primaria tienen un mayor riesgo de colangiocarcinoma (del 10-15%).

La mayoría de los pacientes con colangitis esclerosante primaria no presentan síntomas y generalmente se diagnostican mediante la detección de pruebas bioquímicas anómalas de la función hepática en análisis de sangre de rutina. Cuando se desarrollan síntomas, estos son el resultado de la obstrucción del flujo de bilis e incluyen ictericia, picazón, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fiebre y escalofríos. Los síntomas también pueden incluir pérdida de peso y fatiga. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante muchos años a pesar de la presencia de enfermedad avanzada, y el desarrollo de síntomas suele sugerir la presencia de enfermedad avanzada.

Diagnóstico

La malabsorción de ácidos biliares se diagnostica fácilmente mediante la prueba de medicina nuclear SeHCAT (ácido 23-seleno-25-homo-taurocólico (taurina del ácido homocólico de selenio o ácido tauroselcólico)). Una prueba de diagnóstico alternativa implica la medición en el suero de 7 alfa-hidroxi-4-colesten-3-ona, un precursor de ácidos biliares.

Tratamiento

Los secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol que están en forma de polvo) son los principales agentes utilizados para tratar la malabsorción de ácidos biliares. Por desgracia, muchos pacientes no toleran la colestiramina y el colestipol, a menudo debido a la mala textura y sabor del polvo de resina. Por fortuna, el secuestrante de ácidos biliares colesevelam está disponible en forma de comprimidos y, a menudo, se tolera mejor.

Todos los secuestrantes de ácidos biliares son capaces de unirse a otros compuestos, y también es posible que se produzcan deficiencias de vitaminas liposolubles (A, D, E y K), que requieran la administración de suplementos vitamínicos.

La terapia de desplazamiento y reemplazo también ha demostrado ser útil en ciertos trastornos asociados con la homeostasis de los ácidos biliares. En la terapia de desplazamiento, se cambia la composición de los ácidos biliares circulantes, ya sea para disminuir la citotoxicidad de los ácidos biliares endógenos o para modular el metabolismo del colesterol para disminuir la secreción biliar de colesterol. Por el contrario, el reemplazo de ácidos biliares tiene como objetivo corregir una deficiencia de ácidos biliares.

Terapia de desplazamiento

Se ha demostrado que la administración del ácido quenodesoxicólico de ácido biliar primario ("chenodeoxycholic acid", CDCA) disminuye la secreción de colesterol biliar y la disolución gradual de los cálculos biliares. El CDCA fue reemplazado gradualmente por ácido ursodesoxicólico ("ursodeoxycholic acid", UDCA) porque este último no produce hepatotoxicidad. El ácido quenodesoxicólico es levemente hepatotóxico en humanos, pero en ciertos animales es

altamente hepatotóxico. A pesar de la eficacia y seguridad de la administración de UDCA para la disolución de cálculos biliares de colesterol, hoy en día no se usa con frecuencia debido al éxito de la colecistectomía laparoscópica, que proporciona una cura rápida para la enfermedad sintomática. La terapia médica, por el contrario, requiere meses de tratamiento, no siempre disuelve los cálculos y en algunos pacientes va seguida de una recurrencia gradual.

- 5 Se ha demostrado que la terapia con UDCA mejora los resultados de las pruebas hepáticas en pacientes con cirrosis biliar primaria, un efecto que probablemente implica múltiples mecanismos. La terapia con UDCA también ha demostrado efectos favorables en otras afecciones colestásicas, tales como la colestasis asociada con el embarazo y la colestasis asociada con la nutrición parenteral total.

Terapia de reemplazo

- 10 El reemplazo de ácidos biliares se usa en errores congénitos de la biosíntesis de ácidos biliares, generalmente con una mezcla de ácido quenodesoxicólico (CDCA) o ácido ursodesoxicólico (UDCA) y ácido cólico, para suprimir la síntesis de precursores de ácidos biliares citotóxicos y restaurar la entrada de ácidos biliares primarios. a la circulación enterohepática.

- 15 En pacientes con síndrome del intestino corto, se produce una deficiencia de ácidos biliares en el intestino proximal, lo que conduce a una solubilización micelar alterada. Esto, sumado a la disminución de la superficie específica y el rápido tiempo de tránsito, conduce a una grave malabsorción de grasas. La colilsarcosina (colil-N-metilglicina), un análogo de ácido biliar sintético, ha demostrado aumentar la absorción de lípidos en un paciente con síndrome del intestino corto y es resistente a la desconjugación y la deshidroxilación.

- 20 Los pacientes con diarrea por ácidos biliares secundaria a la ileítis de Crohn se beneficiarán del tratamiento con glucocorticoides, y la colitis microscópica también mejorará con los esteroides. La administración de budesonida y otros agentes, incluidos los antibióticos, son útiles en ciertas situaciones.

Como se detalló anteriormente, el tratamiento de la CBP generalmente implica la administración de ursodiol, aunque se están evaluando terapias alternativas para pacientes que tienen una respuesta terapéutica inadecuada al ursodiol o que no pueden tolerar el ursodiol.

- 25 En consecuencia, existe la necesidad de un tratamiento de los trastornos de los ácidos biliares, tales como los trastornos anteriores y que incluyen, pero no se limitan a: síndrome metabólico; un trastorno de lípidos o glucosa; metabolismo del colesterol o triglicéridos; diabetes de tipo 2; colestasis, incluyendo, por ejemplo, enfermedades de colestasis intrahepática (por ejemplo, cirrosis biliar primaria (CBP), colestasis intrahepática familiar primaria (PFIC) (por ejemplo, PFIC progresiva), colangitis esclerosante primaria (PSC), colestasis intrahepática del embarazo (PIC), colestasis neonatal, y colestasis inducida por fármacos (por ejemplo, estrógeno)), y enfermedades de colestasis extrahepática (por ejemplo, compresión del conducto biliar por tumor, bloqueo del conducto biliar por cálculos biliares); malabsorción de ácidos biliares y otros trastornos que afectan la parte distal del intestino delgado, incluida la resección ileal, enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), trastornos que alteran la absorción de ácidos biliares no caracterizados de otro modo (idiopáticos)) que provocan diarrea (por ejemplo, diarrea por ácidos biliares (BAD)) y síntomas gastrointestinales, y cánceres gastrointestinales, hepáticos y/o biliares (por ejemplo, cáncer de colon y cáncer hepatocelular); y/o anomalías en la síntesis de ácidos biliares, como las que contribuyen a la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la cirrosis y la hipertensión portal; por ejemplo, en mamíferos, tales como seres humanos. La invención satisface esta necesidad y proporciona beneficios relacionados.

Sumario

- 40 La invención se basa, en parte, en fusiones de secuencias peptídicas de FGF19 y/o FGF21 y variantes de fusiones (quimeras) de secuencias peptídicas de FGF19 y/o FGF21 que tienen una o más actividades, tales como actividad moduladora de la homeostasis de ácidos biliares. Dichas fusiones (quimeras) de secuencias peptídicas de FGF19 y/o FGF21 incluyen secuencias que se usan para tratar un trastorno relacionado o asociado con ácidos biliares. Dichas fusiones (quimeras) de secuencias peptídicas de FGF19 y/o FGF21 también incluyen secuencias que no aumentan ni inducen sustancial o significativamente la formación de un carcinoma hepatocelular (CHC) o la tumorigénesis del CHC. Dichas variantes y fusiones (quimeras) de secuencias peptídicas de FGF19 y/o FGF21 incluyen además secuencias que no inducen una elevación o incremento sustancial en el perfil lipídico.

En un primer aspecto, la invención proporciona un péptido quimérico que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en:

- 50 RDSSPLVHYGWGDPPIRLRHLTYTSGPHGLSSCFRLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVLRV
AIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQR
QLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK (M69) (SEQ ID NO:69), o

MRDSSPLVHYGWDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALLR
 TVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAK
 QRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSP
 SFEK (M70) (SEQ ID NO:70)

para su uso en un método de tratamiento de un trastorno asociado o relacionado con los ácidos biliares (BARD); en el que dicho trastorno es colestasis, colestasis intrahepática, colestasis intrahepática familiar primaria (PFIC), PFIC progresiva, colestasis intrahepática del embarazo (PIC), colestasis neonatal, colestasis inducida por fármacos, colestasis extrahepática, cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (PSC), compresión del conducto biliar por tumor, bloqueo del conducto biliar por cálculos biliares, malabsorción de ácidos biliares, diarrea de ácidos biliares (BAD) o anomalías en la síntesis de ácidos biliares.

En una realización, el extremo amino- o carboxi-terminal de dicho péptido se fusiona con una región Fc de inmunoglobulina.

En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un péptido quimérico como se define en el primer aspecto, para usar en un método para tratar un trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares (BARD); en el que dicho trastorno es colestasis, colestasis intrahepática, colestasis intrahepática familiar primaria (PFIC), PFIC progresiva, colestasis intrahepática del embarazo (PIC), colestasis neonatal, colestasis inducida por fármacos, colestasis extrahepática, cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (PSC), compresión del conducto biliar por tumor, bloqueo del conducto biliar por cálculos biliares, malabsorción de ácidos biliares, diarrea por ácidos biliares (BAD) o anomalías en la síntesis de ácidos biliares, en el que dicha composición farmacéutica comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El ámbito de la invención reivindicada es como se describe en los aspectos primero y segundo anteriores. Las partes de la descripción del presente documento que no se refieren a los péptidos quiméricos específicos o composiciones farmacéuticas de estos aspectos para su uso en el tratamiento de los BARD específicos de estos aspectos, tienen únicamente fines ilustrativos.

En una realización, un método o uso para modular la homeostasis de los ácidos biliares o tratar un trastorno asociado o relacionado con los ácidos biliares incluye: administrar una secuencia peptídica quimérica, que comprende: a) una región N-terminal que comprende al menos siete restos aminoácidos, teniendo la región N-terminal una primera posición de aminoácido y una última posición de aminoácido, en el que la región N-terminal comprende DSSPL o DASPH; y b) una región C-terminal que comprende una porción de SEQ ID NO:99 [FGF19], teniendo la región C-terminal una primera posición de aminoácido y una última posición de aminoácido, en el que la región C-terminal comprende los restos aminoácidos 16-29 de SEQ ID NO:99 [FGF19] (WGDPIRLRHLYTSG; SEQ ID NO:169), en el que el resto W corresponde a la primera posición de aminoácido de la región C-terminal, para modular la homeostasis de ácidos biliares o tratar un trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares.

También descrito en el presente documento, un método o uso para modular la homeostasis de los ácidos biliares o tratar un trastorno asociado o relacionado con los ácidos biliares incluye: administrar una secuencia peptídica quimérica, que comprende: a) una región N-terminal que comprende una porción de SEQ ID NO:100 [FGF21], la región N-terminal que tiene una primera posición de aminoácido y una última posición de aminoácido, en el que la región N-terminal comprende los restos aminoácidos GQV, y en el que el resto V corresponde a la última posición de aminoácido de la región N-terminal; y b) una región C-terminal que comprende una porción de SEQ ID NO:99 [FGF19], teniendo la región C-terminal una primera posición de aminoácido y una última posición de aminoácido, en el que la región C-terminal comprende los restos aminoácidos 21-29 de SEQ ID NO:99 [FGF19], RLRHLYTSG (SEQ ID NO:185), y en el que el resto R corresponde a la primera posición de la región C-terminal, para modular la homeostasis de los ácidos biliares o tratar la enfermedad relacionada con los ácidos biliares, o trastorno asociado.

En el presente documento se describe un método o uso para modular la homeostasis de los ácidos biliares o tratar un trastorno asociado o relacionado con los ácidos biliares que incluye: administrar una secuencia peptídica quimérica, que comprende: a) una región N-terminal que comprende una porción de SEQ ID NO:100 [FGF21], teniendo la región N-terminal una primera posición de aminoácido y una última posición de aminoácido, en el que la región N-terminal comprende al menos 5 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO:100 [FGF21] incluyendo los restos aminoácidos GQV, y en el que el resto V corresponde a la última posición de aminoácido de la región N-terminal; y b) una región C-terminal que comprende una porción de SEQ ID NO:99 [FGF19], teniendo la región C-terminal una primera posición de aminoácido y una última posición de aminoácido, en el que la región C-terminal comprende los restos aminoácidos 21-29 de SEQ ID NO:99 [FGF19], RLRHLYTSG (SEQ ID NO:185), y en el que el resto R corresponde a la primera posición de la región C-terminal, para modular la homeostasis de los ácidos biliares o tratar un trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares.

En el presente documento se describe un método o uso para modular la homeostasis de los ácidos biliares o tratar un trastorno asociado o relacionado con los ácidos biliares que incluye: administrar una secuencia peptídica, que comprende o consiste en cualquiera de: a) una variante de la secuencia FGF19 que tiene una o más sustituciones,

inserciones o deleciones de aminoácidos en comparación con un FGF19 de referencia o de tipo salvaje; b) una variante de secuencia de FGF21 que tiene una o más sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos en comparación con un FGF21 de referencia o de tipo salvaje; c) una porción de una secuencia de FGF19 fusionada con una porción de una secuencia de FGF21; o d) una porción de una secuencia de FGF19 fusionada con una porción de una secuencia de FGF21, en el que las partes de la secuencia de FGF19 y/o FGF21 tienen una o más sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos en comparación con un FGF19 y/o FGF21 de referencia o de tipo salvaje, para modular la homeostasis de los ácidos biliares o tratar un trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares.

En varios casos particulares, una secuencia peptídica quimérica tiene una región N-terminal con al menos 6 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO:100 [FGF21] que incluyen los restos aminoácidos GQ; o tiene una región N-terminal con al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO:100 [FGF21] que incluyen los restos aminoácidos GQV.

En varios casos adicionales, una secuencia peptídica tiene los aminoácidos amino-terminales 1-16 de SEQ ID NO:100 [FGF21] fusionados con los aminoácidos carboxi-terminales 21-194 de SEQ ID NO:99 [FGF19], o la secuencia peptídica tiene los aminoácidos amino-terminales 1-147 de SEQ ID NO:99 [FGF19] fusionados con los aminoácidos carboxi-terminales 147-181 de SEQ ID NO:100 [FGF21] (M41), o la secuencia peptídica tiene amino-terminal amino ácidos 1-20 de SEQ ID NO:99 [FGF19] fusionados con los aminoácidos carboxi-terminales 17-181 de SEQ ID NO:100 [FGF21] (M44), o la secuencia peptídica tiene los aminoácidos amino-terminales 1-146 de SEQ ID NO:100 [FGF21] fusionado con los aminoácidos carboxi-terminales 148-194 de SEQ ID NO:99 [FGF19] (M45), o la secuencia peptídica tiene los aminoácidos amino-terminales 1-20 de SEQ ID NO:99 [FGF19] fusionado con los aminoácidos internos 17-146 de SEQ ID NO:100 [FGF21] o fusionado con los aminoácidos carboxi-terminales 148-194 de SEQ ID NO:99 [FGF19] (M46).

En varios casos adicionales, una secuencia peptídica tiene al menos una sustitución de aminoácido en los restos aminoácidos 125-129 de SEQ ID NO:99 [FGF19], EIRPD; al menos una sustitución de aminoácido en los restos aminoácidos 126-128 de SEQ ID NO:99 [FGF19], IRP; o al menos una sustitución de aminoácidos en los restos aminoácidos 127-128 de SEQ ID NO:99 [FGF19], RP, o al menos una sustitución de aminoácidos en los restos aminoácidos 1-124 de SEQ ID NO:99 [FGF19] y/o en los restos aminoácidos 130-194 de SEQ ID NO:99 [FGF19]. Más específicamente, por ejemplo, es una secuencia peptídica con una sustitución de uno de los restos aminoácidos 127-128 de SEQ ID NO:99 [FGF19], IRP, en la que al menos una sustitución de aminoácidos es R127L o P128E.

Los métodos y usos descritos en el presente documento se pueden practicar usando un péptido o una secuencia quimérica, como se establece en el presente documento, por ejemplo, una secuencia que incluye o que consiste en cualquier secuencia peptídica establecida en el presente documento como M1 a M98, o M101 a M160, o SEQ ID NO:1 a 98, 101 a 135 o 138 a 196, una secuencia peptídica que incluye o consiste en cualquier secuencia establecida en las tablas 1-10, o una secuencia peptídica que incluye o consiste en cualquier secuencia establecida en el listado de secuencias del presente documento.

Los métodos y usos descritos en el presente documento se pueden practicar usando una secuencia peptídica o una secuencia quimérica de cualquier longitud adecuada. En casos particulares, la región N-terminal o C-terminal de la secuencia peptídica o quimérica tiene una longitud de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 restos aminoácidos. En otros casos particulares, una secuencia peptídica o quimérica tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más deleciones de aminoácidos del amino-terminal, del carboxi-terminal o internas. En otros casos particulares, una secuencia peptídica o quimérica tiene una región N-terminal o una región C-terminal que incluye o consiste en una secuencia de aminoácidos de aproximadamente 5 a 10, 10 a 20, 20 a 30, 30 a 40, 40 a 50, 60 a 70, 70 a 80, 80 a 90, 90 a 100 o más aminoácidos. En casos adicionales más particulares, una secuencia peptídica o quimérica tiene una porción de secuencia de FGF19, o una porción de secuencia de FGF21 que incluye o consiste en una secuencia de aminoácidos de aproximadamente 5 a 10, 10 a 20, 20 a 30, 30 a 40, 40 a 50, 50 a 60, 60 a 70, 70 a 80, 80 a 90, 90 a 100 o más aminoácidos de FGF19 o FGF21.

En varios casos, una secuencia peptídica tiene: un motivo de secuencia WGDPI (SEQ ID NO:170) correspondiente a la secuencia WGDPI de los aminoácidos 16-20 de SEQ ID NO:99 [FGF19]; tiene un motivo de secuencia WGDPI (SEQ ID NO:170) sustituido, mutado o ausente correspondiente a la secuencia de aminoácidos 16-20 de FGF19 WGDPI de FGF19 (SEQ ID NO:170); tiene una secuencia WGDPI (SEQ ID NO:170) con uno o más aminoácidos sustituidos, mutados o ausentes. En varios otros casos adicionales, la secuencia peptídica es distinta de una secuencia de variante de FGF 19 que tiene cualquiera de GQV, GDI, WGPI (SEQ ID NO:171), WGDPI (SEQ ID NO:172), WGDPI (SEQ ID NO:173), GDPI (SEQ ID NO:174), GPI, WGQPI (SEQ ID NO:175), WGAPI (SEQ ID NO:176), AGDPI (SEQ ID NO:177), WADPI (SEQ ID NO:178), WGDPI (SEQ ID NO:179), WGDPA (SEQ ID NO:180), WDPI (SEQ ID NO:181), WGDPI (SEQ ID NO:182), WGDPI (SEQ ID NO:183) o FGDPI (SEQ ID NO:184) sustituidas por la secuencia de FGF19 WGDPI (SEQ ID NO:170) en los aminoácidos 16-20.

En varios casos adicionales, la región N-terminal comprende los restos aminoácidos VHYG (SEQ ID NO:101), en la que la región N-terminal comprende los restos aminoácidos DASPHVHYG (SEQ ID NO:102), o la región N-terminal comprende los restos aminoácidos DSSPLVHYG (SEQ ID NO:103). Más particularmente, en un aspecto, la G corresponde a la última posición de la región N-terminal.

En varios casos adicionales, la región N-terminal comprende los restos aminoácidos DSSPLLQ (SEQ ID NO:104), en la que el resto Q es la última posición de aminoácido de la región N-terminal, o comprende los restos aminoácidos DSSPLLQFGGQV (SEQ ID NO:105), en la que el resto V corresponde a la última posición de la región N-terminal.

Más particularmente, una región N-terminal puede incluir además: RHPIP (SEQ ID NO:106), en la que R es la primera posición de aminoácido de la región N-terminal; o HPIP (SEQ ID NO:107), en la que H es la primera posición de aminoácido de la región N-terminal; o RPLAF (SEQ ID NO:108), en la que R es la primera posición de aminoácido de la región N-terminal; o PLAF (SEQ ID NO:109), en la que P es la primera posición de aminoácido de la región N-terminal; o R, en la que R es la primera posición de aminoácido de la región N-terminal.

En varios otros casos, una secuencia peptídica o quimérica tiene: los restos aminoácidos HPIP (SEQ ID NO:107), que son los primeros 4 restos aminoácidos de la región N-terminal. En varios casos más, una secuencia peptídica o quimérica tiene: un resto R en la primera posición de la región N-terminal, o la primera posición de la región N-terminal es un resto M, o la primera y segunda posiciones de la región N-terminal es una secuencia MR, o la primera y segunda posición de la región N-terminal es una secuencia RM, o la primera y segunda posición de la región N-terminal es una secuencia RD, o la primera y segunda posición de la región N-terminal es una secuencia DS, o la primera y segunda posición de la región N-terminal es una secuencia MD, o la primera y segunda posición de la región N-terminal es una secuencia MS, o las posiciones primera a tercera de la región N-terminal son una secuencia MDS, o las posiciones primera a tercera de la región N-terminal son una secuencia RDS, o las posiciones primera a tercera de la región N-terminal son una secuencia MSD, o las posiciones primera a tercera de la región N-terminal son una secuencia MSS, o las posiciones primera a tercera de la región N-terminal son una secuencia DSS, o las posiciones primera a cuarta de la región N-terminal son una secuencia RDSS (SEQ ID NO:115), o las posiciones primera a cuarta de la región N-terminal son una secuencia MDSS (SEQ ID NO:116), o las posiciones primera a quinta de la región N-terminal son una secuencia MRDSS (SEQ ID NO:117), o las posiciones primera a quinta de la región N-terminal son una secuencia MSSPL (SEQ ID NO:113), o las posiciones primera a sexta de la región N-terminal son una secuencia MDSSPL (SEQ ID NO:110), o las posiciones primera a séptima de la región N-terminal son una secuencia MSDSSPL (SEQ ID NO:111).

En varios otros casos particulares, una secuencia peptídica o quimérica tiene en la primera posición de aminoácido de la región N-terminal un resto "M", un resto "R", un resto "S", un resto "H", un resto "P", un resto "L" o un resto "D". En varios casos particulares alternativos, una secuencia peptídica o secuencia quimérica no tiene un resto "M" o un resto "R" en la primera posición de aminoácido de la región N-terminal.

En varios otros casos adicionales, una secuencia peptídica o quimérica tiene una región N-terminal con cualquiera de las siguientes secuencias: MDSSPL (SEQ ID NO:110), MSDSSPL (SEQ ID NO:111), SDSSPL (SEQ ID NO:112), MSSPL (SEQ ID NO:113) o SSPL (SEQ ID NO:114).

En varios casos adicionales, una secuencia peptídica o quimérica tiene un resto en la última posición de la región C-terminal que corresponde aproximadamente al resto 194 de SEQ ID NO:99 [FGF19].

En varios casos más particulares, una secuencia peptídica tiene o consiste en cualquiera de las siguientes secuencias:

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEILEDGYNVYRSEKHRLPVSL
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLE

AVRSPSFEK (M3) (SEQ ID NO:3);

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEILEDGYNVYRSEKHRLPVSL
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLE
AVRSPSFEK (M140) (SEQ ID NO:194);

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRQRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEILEDGYNVYRSEKHRLPVSL
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLE
AVRSPSFEK (M160) (SEQ ID NO:196);

RDSSPLVHYGWGDPRLRHLYTSGPHGLSSCFRLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV
ALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQ
RQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSP
SF EK (M69) (SEQ ID NO: 69);

RDSSPLLQWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFRLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV
ALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQ
RQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSP
SF EK (M52) (SEQ ID NO:52);

5 RHPIPDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFRLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV
ALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQ
RQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVR
SPSF EK (M5) (SEQ ID NO:5);

HPIPDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFRLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV
ALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQ
RQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSP
SF EK (M5-R) (SEQ ID NO:160);

10 HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTGVGGAADQSPESLLQLKALKPGV
IQILGVKTSRFLCQRPD GALYGS LHFDP EACSFRELLLEDGYNVYQSEAHSLPLHLPGNKSPH
RDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS (M71) (SEQ
ID NO:71);

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTGVGGAADQSPESLLQLKALKPGV
IQILGVKTSRFLCQRPD GALYGS LHFDP EACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPH
RDPAPRGPARFLPLPGLPPAPPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS (M72) (SEQ
ID NO:72);

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTGVGGAADQSPESLLQLKALKPGV
IQILGVKTSRFLCQRPD GALYGS LHFDP EACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPH
RDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVQDELQGVGGEGCHMHPE
NCKTLLTDIDRTHTEKPVWDGITGE (M73) (SEQ ID NO:73);

RPLAFSDASPHVHYGWGDPRLRHLYTSGPHGLSSCFRLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSL
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLE
AVRSPSF EK (M1) (SEQ ID NO:1 o 139);

15 RPLAFSDSSPLVHYGWGDPRLRHLYTSGPHGLSSCFRLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV
ALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSL
SAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEA
VRSPSF EK (M2) (SEQ ID NO:2 o 140);

RDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALRTVAI
KGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQ
LYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFE
K (M48) (SEQ ID NO:48 o 6 o 148);

RPLAFSDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVAL
RTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSA
KQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVR
SPSFEK (M49) (SEQ ID NO:49 o 7 o 149);

RHPIPDSSPLLQFGDQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALR
TVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEILEDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAK
QRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRS
PSFEK (M50) (SEQ ID NO:50);

RHPIPDSSPLLQFGGNVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALR
TVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAK
QRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRS
PSFEK (M51) (SEQ ID NO:51 o 36 o 155);

MDSSPLLQWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALRTVA
IKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQ
LYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFE
K (M53) (SEQ ID NO:192);

MRDSSPLVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALR
TVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAK
QRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDS16MDPFGLVTGLEAV
RSPSFEK (M70) (SEQ ID NO:70);

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEILPDGYNVYRSEKHRLPVSL
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLE
AVRSPSFEK (M139) (SEQ ID NO:193); o

5

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEILCDGYNVYRSEKHRLPVSL
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLE
AVRSPSFEK (M141) (SEQ ID NO:195);

o una subsecuencia o fragmento de la misma de cualquiera de las secuencias peptídicas anteriores. En determinadas realizaciones de cualquiera de las secuencias peptídicas anteriores, se elimina el resto R terminal.

10 En varios casos particulares adicionales, el extremo N de la secuencia peptídica incluye o consiste en cualquiera de:

HPIPDSSPLLQFGGQVRRRLHLYTSG (M5-R) (aminoácidos 1-25 de SEQ ID NO:160);

ES 2 915 851 T3

DSSPLLQFGGQVRRRLHLYTSG (M6-R) (aminoácidos 2-22 de SEQ ID NO:6);

RPLAFSDSSPLLQFGGQVRRRLHLYTSG (M7) (aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO:7);

HPIPDSSPLLQWGDPIRLRHLYTSG (M8-R) (aminoácidos 2-26 de SEQ ID NO:8);

HPIPDSSPLLQFGWGDPIRLRHLYTSG (M9-R) (aminoácidos 2-28 de SEQ ID NO:9);

5 HPIPDSSPHVHYGWGDPIRLRHLYTSG (M10-R) (aminoácidos 2-28 de SEQ ID NO:10);

RPLAFSDAGPLLQWGDPIRLRHLYTSG (M11) (aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO:11);

RPLAFSDAGPLLQFGWGDPIRLRHLYTSG (M12) (aminoácidos 1-29 de SEQ ID NO:12);

RPLAFSDAGPLLQFGGQVRRRLHLYTSG (M13) (aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO:13);

HPIPDSSPHVHYGGQVRRRLHLYTSG (M14-R) (aminoácidos 2-26 de SEQ ID NO:14);

10 RPLAFSDAGPHVHYGGQVRRRLHLYTSG (M15) (aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO:15);

RPLAFSDAGPHVHWGDPIRLRHLYTSG (M16) (aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO:16);

RPLAFSDAGPHVGWGDPIRLRHLYTSG (M17) (aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO:17);

RPLAFSDAGPHYGWGDPIRLRHLYTSG (M18) (aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO:18);

RPLAFSDAGPVYGWGDPIRLRHLYTSG (M19) (aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO:19);

15 RPLAFSDAGPVHGWGDPIRLRHLYTSG (M20) (aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO:20);

RPLAFSDAGPVHYWGDPIRLRHLYTSG (M21) (aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO:21);

RPLAFSDAGPHVHWGDPIRLRHLYTSG (M22) (aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO:22);

RPLAFSDAGPHHWGDPIRLRHLYTSG (M23) (aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO:23);

RPLAFSDAGPHHYWGDPIRLRHLYTSG (M24) (aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO:24);

20 RPLAFSDAGPHVYWGDPIRLRHLYTSG (M25) (aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO:25);

RPLAFSDSSPLVHWGDPIRLRHLYTSG (M26) (aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO:26);

RPLAFSDSSPHVHWGDPIRLRHLYTSG (M27) (aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO:27);

RPLAFSDAGPHVWGDPIRLRHLYTSG (M28) (aminoácidos 1-26 de SEQ ID NO:28);

RPLAFSDAGPHVHYWGDPIRLRHLYTSG (M29) (aminoácidos 1-28 de SEQ ID NO:29);

25 RPLAFSDAGPHVHYAWGDPIRLRHLYTSG (M30) (aminoácidos 1-29 de SEQ ID NO:30);

RHPIPDSSPLLQFGAQVRRRLHLYTSG (M31) (aminoácidos 1-26 de SEQ ID NO:31);

RHPIPDSSPLLQFGDQVRRRLHLYTSG (M32) (aminoácidos 1-26 de SEQ ID NO:32);

RHPIPDSSPLLQFGPQVRRRLHLYTSG (M33) (aminoácidos 1-26 de SEQ ID NO:33);

RHPIPDSSPLLQFGGAVRLRHLYTSG (M34) (aminoácidos 1-26 de SEQ ID NO:34);

30 RHPIPDSSPLLQFGGEVRRRLHLYTSG (M35) (aminoácidos 1-26 de SEQ ID NO:35);

RHPIPDSSPLLQFGGNVRRRLHLYTSG (M36) (aminoácidos 1-26 de SEQ ID NO:36);

RHPIPDSSPLLQFGGQARLRHLYTSG (M37) (aminoácidos 1-26 de SEQ ID NO:37);

RHPIPDSSPLLQFGGQIRLRHLYTSG (M38) (aminoácidos 1-26 de SEQ ID NO:38);

RHPIPDSSPLLQFGGQTRLRHLYTSG (M39) (aminoácidos 1-26 de SEQ ID NO:39);

35 RHPIPDSSPLLQFGWGPVRLRHLYTSG (M40) (aminoácidos 1-28 de SEQ ID NO:40);

DAGPHVHYGWGDPIRRHLYTSG (M74-R) (aminoácidos 2-24 de SEQ ID NO:74);

VHYGWGDPIRLRHLYTSG (M75-R) (aminoácidos 2-19 de SEQ ID NO:75);

RLRHLYTSG (M77-R) (aminoácidos 2-10 de SEQ ID NO:77);

RHIPDSSPLLQFGWGDPIRLRHLYTSG (M9) (aminoácidos 1-28 de SEQ ID NO:9);

RHIPDSSPLLQWGDPIRLRHLYTSG (M8) (aminoácidos 1-26 de SEQ ID NO:8);

RPLAFSDAGPLLQFGWGDPIRLRHLYTSG (M12) (aminoácidos 1-29 de SEQ ID NO:12);

5 RHIPDSSPHVHYGWGDPIRLRHLYTSG (M10) (aminoácidos 1-28 de SEQ ID NO:10);

RPLAFSDAGPLLQFGGQVRRHLHYTSG (M13) (aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO:13);

RHIPDSSPHVHYGGQVRRHLHYTSG (M14) (aminoácidos 1-26 de SEQ ID NO:14);

RPLAFSDAGPHVHYGGDIRLRHLYTSG (M43) aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO:43); o

RDSSPLLQFGGQVRRHLHYTSG (M6) (aminoácidos 1-22 de SEQ ID NO:6).

10 En varios casos particulares adicionales, una secuencia peptídica incluye o consiste en:

HPIPDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALRT
VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSAKQ
RQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSP
SFEK (SEQ ID NO:160);

DSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALRTVAI
KGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSAKQRQ
LYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFE
K (SEQ ID NO:138 o 161);

RPLAFSDASPHVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLS
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLE
AVRSPSFEK (SEQ ID NO:1 o 139);

RPLAFSDSSPLVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV
ALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLS
SAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEA
VRSPSFEK(SEQ ID NO:2 o 140); o

DSSPLVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALRTV
AIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSAKQR
QLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF
EK (SEQ ID NO:141);

15 o una subsecuencia o fragmento de la misma de cualquiera de las secuencias peptídicas anteriores. En determinadas realizaciones de cualquiera de las secuencias peptídicas anteriores, se elimina el resto R terminal.

En varios casos particulares adicionales, una secuencia peptídica incluye la adición de los restos aminoácidos 30-194 de SEQ ID NO:99 [FGF19] en el extremo C-terminal, lo que da como resultado un polipéptido quimérico.

20 En varios casos adicionales, una secuencia peptídica o quimérica tiene una sustitución, una adición o una inserción de aminoácido o es una subsecuencia que tiene al menos un aminoácido eliminado. Dichas sustituciones, adiciones, inserciones y deleciones de aminoácidos de una secuencia peptídica pueden ser de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más restos aminoácidos (10-20, 20-30, 30-40, 40-50, etc.), por ejemplo, en el extremo N- o C-terminal, o interno. Por ejemplo, es una subsecuencia que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más deleciones de aminoácidos del amino-terminal, el carboxi-terminal o internas. En un caso particular, la sustitución o

deleción de aminoácidos es en cualquiera de las posiciones de aminoácidos 8-20 de FGF19 (AGPHVHYGWGDPI) (SEQ ID NO:187).

En varios casos aún más particulares, una secuencia peptídica o quimérica incluye la totalidad o una porción de una secuencia de FGF19 expuesta como:

5 PHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVLRRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGL
LQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHLRPLVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPE
EPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEEK (SEQ ID NO:188) colocadas en el extremo C-terminal del péptido, o el resto "R" amino-terminal se elimina de la secuencia.

10 Una secuencia peptídica o quimérica puede tener una función o actividad mayor o menor que una secuencia de comparación. Un péptido de la invención tiene una formación de CHC reducida en comparación con FGF19, o una secuencia de variante de FGF 19 que tiene cualquiera de GQV, GDI, WGPI (SEQ ID NO:171), WGDPI (SEQ ID NO:172), WGDI (SEQ ID NO:173), GDPI (SEQ ID NO:174), GPI, WGQPI (SEQ ID NO:175), WGAPI (SEQ ID NO:176), AGDPI (SEQ ID NO:177), WADPI (SEQ ID NO:178), WGDPI (SEQ ID NO:179), WGDPA (SEQ ID NO:180), WDPI (SEQ ID NO:181), WGDI (SEQ ID NO:182), WGDPI (SEQ ID NO:183) o FGDPI (SEQ ID NO :184) sustituida por la

15 secuencia WGDPI (SEQ ID NO:170) en los aminoácidos 16-20 de FGF19; o tiene una mayor actividad reductora de glucosa en comparación con FGF19, o una secuencia de variante de FGF 19 que tiene cualquiera de GQV, GDI, WGPI (SEQ ID NO:171), WGDPI (SEQ ID NO:172), WGDI (SEQ ID NO:173), GDPI (SEQ ID NO:174), GPI, WGQPI (SEQ ID NO:175), WGAPI (SEQ ID NO:176), AGDPI (SEQ ID NO:177), WADPI (SEQ ID NO:178), WGDPI (SEQ ID NO:179), WGDPA (SEQ ID NO:180), WDPI (SEQ ID NO:181), WGDI (SEQ ID NO:182), WGDPI (SEQ ID NO:183) o FGDPI (SEQ ID NO:184) sustituida por la secuencia WGDPI (SEQ ID NO:170) en los aminoácidos 16-20 de FGF19; tiene

20 menos actividad de aumento de lípidos en comparación con FGF19, o una secuencia de variante de FGF 19 que tiene cualquiera de GQV, GDI, WGPI (SEQ ID NO:171), WGDPI (SEQ ID NO:172), WGDI (SEQ ID NO:173), GDPI (SEQ ID NO:174), GPI, WGQPI (SEQ ID NO:175), WGAPI (SEQ ID NO:176), AGDPI (SEQ ID NO:177), WADPI (SEQ ID NO:178), WGDPI (SEQ ID NO:179), WGDPA (SEQ ID NO:180), WDPI (SEQ ID NO:181), WGDI (SEQ ID NO:182), WGDPI (SEQ ID NO:183) o FGDPI (SEQ ID NO:184) sustituida por la secuencia de WGDPI (SEQ ID NO:170) en los

25 aminoácidos 16-20 de FGF19; o tiene menos actividad de aumento de triglicéridos, colesterol, no HDL o HDL en comparación con FGF19, o una secuencia de variante de FGF 19 que tiene cualquiera de GQV, GDI, WGPI (SEQ ID NO:171), WGDPI (SEQ ID NO:172), WGDI (SEQ ID NO:173), GDPI (SEQ ID NO:174), GPI, WGQPI (SEQ ID NO:175), WGAPI (SEQ ID NO:176), AGDPI (SEQ ID NO:177), WADPI (SEQ ID NO:178), WGDPI (SEQ ID NO:179), WGDPA (SEQ ID NO:180), WDPI (SEQ ID NO:181), WGDI (SEQ ID NO:182), WGDPI (SEQ ID NO:183) o FGDPI (SEQ ID NO:184) sustituida por la secuencia WGDPI (SEQ ID NO:170) en los

30 aminoácidos 16-20 de FGF19; o la secuencia peptídica tiene menos actividad reductora de masa magra en comparación con FGF21. Tales funciones y actividades pueden determinarse *in vitro* o *in vivo*, por ejemplo, en un ratón *db/db*.

35 Una secuencia peptídica o quimérica descrita en el presente documento puede tener un efecto sobre la función o la actividad de otras moléculas. En una realización, una secuencia peptídica mantiene o aumenta una actividad mediada por FGFR4. En otra realización, una secuencia peptídica se une al receptor 4 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGRF4) o activa el FGRF4. En un caso, una secuencia peptídica no se une de modo detectable a FGRF4 ni activa el FGRF4. Una secuencia peptídica puede unirse a FGFR4 con una afinidad menor, comparable o mayor que la afinidad de unión de FGF19 por FGFR4. Una secuencia peptídica puede activar FGFR4 en una medida o cantidad inferior,

40 comparable o superior a la que FGF19 activa FGFR4.

Una secuencia peptídica o quimérica puede incluir uno o más L-aminoácidos, D-aminoácidos, aminoácidos no naturales o miméticos de aminoácidos, derivados o análogos. En algunos casos, una secuencia peptídica o quimérica tiene una región N-terminal, o una región C-terminal, o una parte de la secuencia de FGF19, o una parte de la secuencia de FGF21, unida por un conector o espaciador.

45 Se puede incluir un péptido quimérico o una secuencia peptídica en una composición farmacéutica, que a su vez se puede usar para poner en práctica los métodos y usos descritos en este documento. Tales composiciones incluyen combinaciones de ingredientes inactivos u otros ingredientes activos. Una composición, tal como una composición farmacéutica, puede incluir una secuencia peptídica quimérica o una secuencia peptídica y un agente que mejora la homeostasis de los ácidos biliares.

50 También se proporcionan usos y métodos de tratamiento que incluyen la administración o el suministro de un péptido quimérico o una secuencia peptídica. Un uso o método de tratamiento de un sujeto incluye administrar un péptido quimérico o una secuencia peptídica de la invención a un sujeto, tal como un sujeto que tiene o está en riesgo de tener un trastorno tratable con una secuencia peptídica de la invención, en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad. Un método o uso incluye administrar un péptido quimérico de la invención o una secuencia peptídica a un sujeto, tal como

55 un sujeto que tiene un trastorno relacionado o asociado con un ácido biliar.

Una secuencia peptídica quimérica o una secuencia peptídica se administra a un sujeto en una cantidad eficaz para mejorar o proporcionar la homeostasis de los ácidos biliares. Los ejemplos de trastornos no limitantes relacionados o asociados con los ácidos biliares que se pueden tratar según los métodos y usos de la invención incluyen: síndrome metabólico; un trastorno relacionado con los lípidos o la glucosa; metabolismo del colesterol o triglicéridos; diabetes

de tipo 2; colestasis, incluidas, por ejemplo, enfermedades de colestasis intrahepática (por ejemplo, CBP, PFIC, PSC, PIC, colestasis neonatal y colestasis inducida por fármacos) (por ejemplo, estrógeno)), y enfermedades de colestasis extrahepática (por ejemplo, compresión del conducto biliar por tumor, bloqueo del conducto biliar por cálculos biliares); malabsorción de ácidos biliares y otros trastornos que implican el intestino delgado distal, incluida la resección ileal, enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), trastornos que alteran la absorción de ácidos biliares no caracterizados de otro modo (idiopáticos)) que conducen a diarrea (por ejemplo, BAD) y síntomas gastrointestinales, y cánceres gastrointestinales, hepáticos y/o biliares (por ejemplo, cáncer de colon y cáncer hepatocelular); y/o anomalías en la síntesis de ácidos biliares, tales como las que contribuyen a NASH, cirrosis e hipertensión portal. En una realización, el trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares es la malabsorción de ácidos biliares. En otra realización, el trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares es la diarrea. En otra realización, el trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares es la colestasis (por ejemplo, colestasis intrahepática o extrahepática). En otra realización, el trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares es la cirrosis biliar primaria. En otra realización, el trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares es la colangitis esclerosante primaria. En otra realización, el trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares es PFIC (por ejemplo, PFIC progresivo).

También se describen métodos y usos para analizar y/o identificar una secuencia peptídica quimérica o una secuencia peptídica, tales como secuencias peptídicas quiméricas y secuencias peptídicas que modulan la homeostasis de los ácidos biliares, opcionalmente sin tener una actividad CHC sustancial o significativa. En una realización, un método o uso incluye: a) proporcionar una secuencia peptídica candidata; b) administrar la secuencia peptídica candidata a un animal de prueba; c) medir los niveles de ácidos biliares del animal después de la administración de la secuencia peptídica candidata, para determinar si la secuencia peptídica candidata modula la homeostasis de los ácidos biliares; y d) analizar la secuencia peptídica candidata para la inducción de CHC en el animal, o la expresión de un marcador que se correlaciona con la actividad CHC. Un péptido candidato que modula la homeostasis de los ácidos biliares, pero que no tiene una actividad CHC sustancial identifica así la secuencia peptídica candidata como una secuencia peptídica que modula la homeostasis de los ácidos biliares sin una actividad CHC sustancial.

La secuencia peptídica quimérica o la secuencia peptídica también se analiza para determinar la inducción de CHC en el animal (por ejemplo, evaluando una muestra de tejido hepático procedente del animal de prueba), o la expresión de un marcador que se correlaciona con la actividad de CHC. Dichos métodos y usos identifican al candidato que tiene actividad de modulación de la homeostasis de los ácidos biliares, opcionalmente también sin actividad CHC sustancial o significativa.

Descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la expresión de *cyp7a1* en ratones *db/db* dosificados por vía intraperitoneal con las concentraciones indicadas de FGF19 y FGF21 (SEQ ID NO:99 y 100).

La figura 2A-2D muestran la expresión de *cyp7a1* en hepatocitos primarios humanos después de la dosificación de A) variante M1 (SEQ ID NO:1); B) variante M2 (SEQ ID NO:2); C) variante M5 (SEQ ID NO:5); y D) variante M32 (SEQ ID NO:32).

La figura 3A-3D muestran la expresión de *cyp7a1* en hepatocitos primarios humanos después de la dosificación de A) variante M69 (SEQ ID NO:69); B) variante M75 (SEQ ID NO:75); C) variante M70 (SEQ ID NO:70); y D) variante M76 (SEQ ID NO:76).

La figura 4A-4D muestran la expresión de *cyp7a1* en hepatocitos primarios humanos después de la dosificación de A) variante M85 (SEQ ID NO:85); B) variante M96 (SEQ ID NO:96); C) variante M90 (SEQ ID NO:90); y D) variante M98 (SEQ ID NO:98).

La figura 5 es una tabla que muestra la IC_{50} de *cyp7a1* (pM), la expresión relativa de *cyp7a1* y el núcleo CHC de las variantes indicadas: M1, M2, M5, M32, M69, M70, M75, M76, M85, M90, M96 y M98.

La figura 6 describe los resultados de un ensayo clínico en humanos, que demuestra que la administración de M70 puede suprimir la 7 α -hidroxi-4-colesten-3-ona (C4), un marcador de la síntesis de ácidos biliares, en comparación con un placebo.

La figura 7 representa que la expresión del complejo FGFR4/ β -klotho en células L6 potencia la activación de vías de señalización intracelulares por FGF19, M3 y M70.

Descripción detallada

En el presente documento se proporcionan secuencias quiméricas y peptídicas que modulan la homeostasis de los ácidos biliares y son capaces de tratar un trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares. En un caso, una secuencia peptídica quimérica incluye o consiste en una región N-terminal que tiene al menos siete restos aminoácidos, y la región N-terminal tiene una primera posición de aminoácido y una última posición de aminoácido, en la que la región N-terminal tiene una secuencia DSSPL (SEQ ID NO:121) o DASPH (SEQ ID NO:122); y una región C-terminal que tiene una porción de FGF19, y la región C-terminal tiene una primera posición de

aminoácido y una última posición de aminoácido, en la que la región C-terminal incluye los restos aminoácidos 16-29 de FGF19 (WGDPIRLRLHLYTSG; SEQ ID NO:169) y el resto W corresponde a la primera posición de aminoácido de la región C-terminal.

En otro caso, una secuencia peptídica quimérica incluye o consiste en una región N-terminal que tiene una porción de FGF21, y la región N-terminal tiene una primera posición de aminoácido y una última posición de aminoácido, en la que la región N-terminal tiene una secuencia GQV y el resto V corresponde a la última posición de aminoácido de la región N-terminal; y una región C-terminal que tiene una porción de FGF19, y la región C-terminal tiene una primera posición de aminoácido y una última posición de aminoácido, en la que la región C-terminal incluye los restos aminoácidos 21-29 de FGF19 (RLRHLYTSG; SEQ ID NO:185) y el resto R corresponde a la primera posición de la región C-terminal.

En otros casos, una secuencia peptídica incluye o consiste en una variante de secuencia de FGF19 que tiene una o más sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos en comparación con un FGF19 de referencia o de tipo salvaje. En casos adicionales, una secuencia peptídica incluye o consiste en una variante de secuencia de FGF21 que tiene una o más sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos en comparación con un FGF21 de referencia o de tipo salvaje. En otros casos adicionales, una secuencia peptídica incluye o consiste en una porción de una secuencia de FGF19 fusionada con una porción de una secuencia de FGF21. En otros casos adicionales, una secuencia peptídica incluye o consiste en una porción de una secuencia FGF19 fusionada con una porción de una secuencia FGF21, en la que las partes de la secuencia FGF19 y/o FGF21 tienen una o más sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos en comparación con un FGF19 y/o FGF21 de referencia o de tipo salvaje.

En el presente documento se proporcionan métodos y usos para tratar a un sujeto que tiene o está en riesgo de tener un trastorno tratable usando variantes y fusiones de secuencias peptídicas de FGF19 y FGF21. Un método o uso descrito en el presente documento incluye poner en contacto o administrar a un sujeto una o más variantes o fusiones de secuencias peptídicas de FGF19 y/o FGF21 en una cantidad eficaz para tratar un trastorno relacionado o asociado con ácidos biliares. En otro caso, un método o uso incluye poner en contacto o administrar a un sujeto una o más moléculas de ácido nucleico que codifican una variante o fusión de una secuencia peptídica de FGF19 y/o FGF21 (por ejemplo, un elemento de control de la expresión en unión operativa con el ácido nucleico que codifica la secuencia peptídica, que incluye opcionalmente un vector), en una cantidad eficaz para tratar un trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares.

Una referencia o una secuencia de FGF19 de tipo salvaje representativa se establece como:

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSL
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLE
AVRSPSFEK (SEQ ID NO:99).

Una referencia o una secuencia de FGF21 de tipo salvaje representativa se establece como:

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTAEHLEIREDDGTVGGAADQSPESLLQLKALPGV
IQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLSHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPH
RDPAPRGPARFLPLPLPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS (SEQ ID NO:100). Las variantes
alélicas de FGF21 incluyen, por ejemplo, M70, M71 y M72.

Los términos y la expresión "péptido", "proteína" y "secuencia polipeptídica" se usan indistintamente en este documento para referirse a dos o más aminoácidos, o "restos", incluidas las modificaciones químicas y los derivados de aminoácidos, unidos covalentemente por un enlace amida o equivalente. Los aminoácidos que forman la totalidad o una parte de un péptido pueden estar entre los 21 aminoácidos naturales conocidos, a los que se alude tanto por su abreviatura de una sola letra como por su abreviatura común de tres letras. En las secuencias peptídicas de la invención, los restos aminoácidos convencionales tienen su significado convencional. Así, "Leu" es leucina, "Ile" es isoleucina, "Nle" es norleucina, etc.

En el presente documento se presentan ejemplos de secuencias peptídicas, distintas de los polipéptidos FGF19 y FGF21 de referencia establecidos en el presente documento, que modulan la homeostasis de los ácidos biliares *in vivo* (por ejemplo, tablas 1-10 y el listado de secuencias). Los ejemplos particulares no limitantes son una secuencia peptídica con los aminoácidos amino-terminales 1-16 de FGF21 fusionados con los aminoácidos carboxi-terminales 21-194 de FGF19; una secuencia peptídica con los aminoácidos amino-terminales 1-147 de FGF19 fusionados con los aminoácidos carboxi-terminales 147-181 de FGF21; una secuencia peptídica con los aminoácidos amino-terminales 1-20 de FGF19 fusionados con los aminoácidos carboxi-terminales 17-181 de FGF21; una secuencia peptídica con los aminoácidos amino-terminales 1-146 de FGF21 fusionados con los aminoácidos carboxi-terminales 148-194 de FGF19; y una secuencia peptídica con los aminoácidos amino-terminales 1-20 de FGF19 fusionados con los aminoácidos internos 17-146 de FGF21 fusionados con los aminoácidos carboxi-terminales 148-194 de FGF19.

Otras secuencias de péptidos particulares adicionales tienen un motivo de secuencia WGDPI (SEQ ID NO:170) correspondiente a la secuencia WGDPI de los aminoácidos 16-20 de FGF19 (SEQ ID NO:99), carecen de un motivo de secuencia WGDPI (SEQ ID NO:170) correspondiente a la secuencia WGDPI de los aminoácidos 16-20 de FGF19 (SEQ ID NO:99), o tienen un motivo de secuencia WGDPI (SEQ ID NO:170) sustituido (es decir, mutado) correspondiente a la secuencia WGDPI de FGF19 de los aminoácidos 16-20 de FGF19 (SEQ ID NO:99).

Las secuencias de péptidos particulares también incluyen secuencias distintas de FGF19 y FGF21 (por ejemplo, como se establece en este documento), y secuencias variantes de FGF 19 que tienen cualquier GQV, GDI, WGPI (SEQ ID NO:171), WGDPI (SEQ ID NO:172), WGDPI (SEQ ID NO:173), GDPI (SEQ ID NO:174), GPI, WGQPI (SEQ ID NO:175), WGAPI (SEQ ID NO:176), AGDPI (SEQ ID NO:177), WADPI (SEQ ID NO:178), WGDAI (SEQ ID NO:179), WGDPA (SEQ ID NO:180), WDPI (SEQ ID NO:181), WGDPI (SEQ ID NO:182), WGDPI (SEQ ID NO:183) o FGDPI (SEQ ID NO:184) sustituida por la secuencia WGDPI (SEQ ID NO:170) de FGF19 en los aminoácidos 16-20. En consecuencia, el FGF19 y FGF21 de tipo salvaje (por ejemplo, como se establece en este documento en SEQ ID NO:99 y 100, respectivamente) pueden ser secuencias excluidas, y un FGF19 que puede tener cualquiera de GQV, GDI, WGPI (SEQ ID NO:171), WGDPI (SEQ ID NO:172), WGDPI (SEQ ID NO:173), GDPI (SEQ ID NO:174), GPI, WGQPI (SEQ ID NO:175), WGAPI (SEQ ID NO:176), AGDPI (SEQ ID NO:177), WADPI (SEQ ID NO:178), WGDAI (SEQ ID NO:179), WGDPA (SEQ ID NO:180), WDPI (SEQ ID NO:181), WGDPI (SEQ ID NO:182), WGDPI (SEQ ID NO:183) o FGDPI (SEQ ID NO:184) sustituida por la secuencia WGDPI (SEQ ID NO:170) en los aminoácidos 16-20 de FGF19 también puede excluirse. Sin embargo, esta exclusión no se aplica cuando una secuencia tiene, por ejemplo, 3 restos de FGF21 fusionados con FGF19 que tiene, por ejemplo, cualquiera de GQV, GQV, GDI o GPI, o 2 restos de FGF21 fusionados con cualquiera de WGPI (SEQ ID NO:171), WGDPI (SEQ ID NO:173), GDPI (SEQ ID NO:174), WDPI (SEQ ID NO:181), WGDPI (SEQ ID NO:182) o WGDPI (SEQ ID NO:183).

Los ejemplos particulares no limitantes de secuencias peptídicas incluyen o consisten en la totalidad o una parte de una variante de secuencia especificada en el presente documento como M1-M98 (SEQ ID NO:1-52, 192 y 54-98, respectivamente). Los ejemplos no limitantes más particulares de secuencias peptídicas incluyen o consisten en la totalidad o una parte de una secuencia establecida como:

HPIPDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLSLEIKAVLR

VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSAKQ

RQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSP

SFEK (M5-R) (SEQ ID NO:160) (las secuencias de FGF21 también pueden incluir un resto "R" en el amino-terminal);

DSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLSLEIKAVLR

VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSAKQRQ

LYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFE

K (SEQ ID NO:138 y 161);

RPLAFSDASPHVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLSLEIKA

VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLS

SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLE

AVRSPSFEK (M1) (SEQ ID NO:1 o 139);

RPLAFSDSSPLVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLSLEIKAV

ALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLS

SAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEA

VRSPSFEK (M2) (SEQ ID NO:2 o 140);

DSSPLVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLSLEIKAVLR

VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSAKQR

QLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF

EK (SEQ ID NO:141);

RDSSPLVHYGWGDPRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALLRT
VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQ
RQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSP
SFEK (M69) (SEQ ID NO:69);

RDSSPLLQWGDPIRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALLRTVAI
KGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQ
LYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFE
K (M52) (SEQ ID NO:52);

5 HPIPDSSPLLQFGGQVRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALLRT
VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQ
RQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSP
SFEK (M5-R) (SEQ ID NO:160);

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGV
IQILGVKTSRFLCQRPDGLYGLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHSLPLHPLGNKSPH
RDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS (M71) (SEQ
10 ID NO:71);

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGV
IQILGVKTSRFLCQRPDGLYGLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHPLGNKSPH
RDPAPRGPARFLPLPGLPPAPPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS (M72) (SEQ
ID NO:72);

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGV
IQILGVKTSRFLCQRPDGLYGLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHPLGNKSPH
RDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVQDELQGVGGEGCHMHPE
15 NCKTLLTDIDRTHTEKPVWDGITGE (M73) (SEQ ID NO:73);

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEIEILEDGYNVYRSEKHRLPVSL
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLE
AVRSPSFEK (M3) (SEQ ID NO:3);

RDSSPLLQFGGQVRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALLRTVAI
KGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQ
LYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFE
K (M48) (SEQ ID NO:48, 6 o 148);

RPLAFSDSSPLLQFGGQVRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALL
RTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSA
KQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVR
20 SPSFEK (M49) (SEQ ID NO:49, 7 o 149);

RHIPDSSPLLQFGDQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALR
TVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIILEDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAK
QRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRS
PSFEK (M50) (SEQ ID NO:50);

RHIPDSSPLLQFGGNVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALR
TVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAK
QRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRS
PSFEK (M51) (SEQ ID NO:51, 36 o 155);

5

MDSSPLLQWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALRTVA
IKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQ
LYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFE
K (M53) (SEQ ID NO:192);

MRDSSPLVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALR
TVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAK
QRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRS
PSFEK (M70) (SEQ ID NO:70);

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIILPDGYNVYRSEKHRLPVSL
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLE
AVRSPSFEK (M139) (SEQ ID NO:193);

10

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIREDGYNVYRSEKHRLPVSL
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLE
AVRSPSFEK (M140) (SEQ ID NO:194);

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIICDGYNVYRSEKHRLPVSL
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLE
AVRSPSFEK (M141) (SEQ ID NO:195); o

15

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRQRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIILEDGYNVYRSEKHRLPVSL
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLE
AVRSPSFEK (M160) (SEQ ID NO:196);

o una subsecuencia o fragmento de cualquiera de las secuencias peptídicas anteriores. En determinadas realizaciones de cualquiera de las secuencias peptídicas anteriores, el resto R terminal está deletado.

20

Otros ejemplos particulares no limitantes de secuencias peptídicas son los siguientes, que tienen en el extremo N-terminal una secuencia peptídica que incluye o consiste en todo o en parte de cualquiera de: HIPDSSPLLQFGGQVRRHLHYTSG (M5-R) (aminoácidos 1-25 de SEQ ID NO:160); DSSPLLQFGGQVRRHLHYTSG (M6) (M6-R) (aminoácidos 2-22 de SEQ ID NO:6); RPLAFSDSSPLLQFGGQVRRHLHYTSG (M7) (aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO:7);

	HPIPDSSPLLQWGDPIRLRHLYTSG	(M8-R)	(aminoácidos	2-26	de	SEQ	ID	NO:8);
	HPIPDSSPLLQFGWGDPIRLRHLYTSG	(M9-R)	(aminoácidos	2-28	de	SEQ	ID	NO:9);
	HPIPDSSPHVHYGWGDPIRLRHLYTSG	(M10-R)	(aminoácidos	2-28	de	SEQ	ID	NO:10);
	RPLAFSDAGPLLQWGDPIRLRHLYTSG	(M11)	(aminoácidos	1-27	de	SEQ	ID	NO:11);
5	RPLAFSDAGPLLQFGWGDPIRLRHLYTSG	(M12)	(aminoácidos	1-29	de	SEQ	ID	NO:12);
	RPLAFSDAGPLLQFGGQVRRHLHYTSG	(M13)	(aminoácidos	1-27	de	SEQ	ID	NO:13);
	HPIPDSSPHVHYGGQVRRHLHYTSG	(M14-R)	(aminoácidos	2-26	de	SEQ	ID	NO:14);
	RPLAFSDAGPHVHYGGQVRRHLHYTSG	(M15)	(aminoácidos	1-27	de	SEQ	ID	NO:15);
	RPLAFSDAGPHVHWGDPIRLRHLYTSG	(M16)	(aminoácidos	1-27	de	SEQ	ID	NO:16);
10	RPLAFSDAGPHVGWGDPIRLRHLYTSG	(M17)	(aminoácidos	1-27	de	SEQ	ID	NO:17);
	RPLAFSDAGPHYGWGDPIRLRHLYTSG	(M18)	(aminoácidos	1-27	de	SEQ	ID	NO:18);
	RPLAFSDAGPVYGWGDPIRLRHLYTSG	(M19)	(aminoácidos	1-27	de	SEQ	ID	NO:19);
	RPLAFSDAGPVHWGDPIRLRHLYTSG	(M20)	(aminoácidos	1-27	de	SEQ	ID	NO:20);
	RPLAFSDAGPVHYWGDPIRLRHLYTSG	(M21)	(aminoácidos	1-27	de	SEQ	ID	NO:21);
15	RPLAFSDAGPHVHWGDPIRLRHLYTSG	(M22)	(aminoácidos	1-27	de	SEQ	ID	NO:22);
	RPLAFSDAGPHHWGDPIRLRHLYTSG	(M23)	(aminoácidos	1-27	de	SEQ	ID	NO:23);
	RPLAFSDAGPHHYWGDPIRLRHLYTSG	(M24)	(aminoácidos	1-27	de	SEQ	ID	NO:24);
	RPLAFSDAGPHVYWGDPIRLRHLYTSG	(M25)	(aminoácidos	1-27	de	SEQ	ID	NO:25);
	RPLAFSDSSPLVHWGDPIRLRHLYTSG	(M26)	(aminoácidos	1-27	de	SEQ	ID	NO:26);
20	RPLAFSDSSPHVHWGDPIRLRHLYTSG	(M27)	(aminoácidos	1-27	de	SEQ	ID	NO:27);
	RPLAFSDAGPHVWGDPIRLRHLYTSG	(M28)	(aminoácidos	1-26	de	SEQ	ID	NO:28);
	RPLAFSDAGPHVHYWGDPIRLRHLYTSG	(M29)	(aminoácidos	1-28	de	SEQ	ID	NO:29);
	RPLAFSDAGPHVHYAWGDPIRLRHLYTSG	(M30)	(aminoácidos	1-29	de	SEQ	ID	NO:30);
	RHPIPDSSPLLQFGAQVRRHLHYTSG	(M31)	(aminoácidos	1-26	de	SEQ	ID	NO:31);
25	RHPIPDSSPLLQFGDQVRRHLHYTSG	(M32)	(aminoácidos	1-26	de	SEQ	ID	NO:32);
	RHPIPDSSPLLQFGPQVRRHLHYTSG	(M33)	(aminoácidos	1-26	de	SEQ	ID	NO:33);
	RHPIPDSSPLLQFGGAVRLRHLYTSG	(M34)	(aminoácidos	1-26	de	SEQ	ID	NO:34);
	RHPIPDSSPLLQFGGEVRRHLHYTSG	(M35)	(aminoácidos	1-26	de	SEQ	ID	NO:35);
	RHPIPDSSPLLQFGGNVRRHLHYTSG	(M36)	(aminoácidos	1-26	de	SEQ	ID	NO:36);
30	RHPIPDSSPLLQFGGQARLRHLYTSG	(M37)	(aminoácidos	1-26	de	SEQ	ID	NO:37);
	RHPIPDSSPLLQFGGQIRLRHLYTSG	(M38)	(aminoácidos	1-26	de	SEQ	ID	NO:38);
	RHPIPDSSPLLQFGGQTRLRHLYTSG	(M39)	(aminoácidos	1-26	de	SEQ	ID	NO:39);
	RHPIPDSSPLLQFGWGPVRLRHLYTSG	(M40)	(aminoácidos	1-28	de	SEQ	ID	NO:40);
35	DAGPHVHYGWGDPIRLRHLYTSG (M74-R)	(aminoácidos	2-24	de	SEQ	ID	NO:74);	VHYGWGDPIRLRHLYTSG (M75-R)
	(aminoácidos 2-19 de SEQ ID NO:75);	RLRHLYTSG (M77-R)	(aminoácidos	2-10	de	SEQ	ID	NO:77);
	RHPIPDSSPLLQFGWGDPIRLRHLYTSG	(M9)	(aminoácidos	1-28	de	SEQ	ID	NO:9);
	RHPIPDSSPLLQWGDPIRLRHLYTSG	(M8)	(aminoácidos	1-26	de	SEQ	ID	NO:8);
	RPLAFSDAGPLLQFGWGDPIRLRHLYTSG	(M12)	(aminoácidos	1-29	de	SEQ	ID	NO:12);
	RHPIPDSSPHVHYGWGDPIRLRHLYTSG	(M10)	(aminoácidos	1-28	de	SEQ	ID	NO:10);
40	RPLAFSDAGPLLQFGGQVRRHLHYTSG	(M13)	(aminoácidos	1-27	de	SEQ	ID	NO:13);
	RHPIPDSSPHVHYGGQVRRHLHYTSG	(M14)	(aminoácidos	1-26	de	SEQ	ID	NO:14);
	RPLAFSDAGPHVHYGGDIRLRHLYTSG	(M43)	aminoácidos	1-27	de	SEQ	ID	NO:43);
	RDSSPLLQFGGQVRRHLHYTSG (M6)	(aminoácidos	1-22	de	SEQ	ID	NO:6);	y para cualquiera de las secuencias peptídicas anteriores, el resto R amino terminal puede estar deletado.

Las secuencias peptídicas descritas en el presente documento incluyen además aquellas con inducción o formación reducida o ausente de CHC en comparación con FGF19, o una secuencia variante de FGF 19 que tiene cualquiera de GQV, GDI, WGPI (SEQ ID NO:171), WGDPI (SEQ ID NO:172), WGDI (SEQ ID NO:173), GDPI (SEQ ID NO:174), GPI, WGQPI (SEQ ID NO:175), WGAPI (SEQ ID NO:176), AGDPI (SEQ ID NO:177), WADPI (SEQ ID NO:178), WGDPI (SEQ ID NO:179), WGDPA (SEQ ID NO:180), WDPI (SEQ ID NO:181), WGDI (SEQ ID NO:182), WGDPI (SEQ ID NO:183) o FGDPI (SEQ ID NO:184) sustituida por la secuencia WGDPI (SEQ ID NO:170) en los aminoácidos 16-20 de FGF19. Las secuencias peptídicas descritas en el presente documento también incluyen aquellas con mayor actividad reductora de glucosa en comparación con FGF19, o una secuencia variante de FGF 19 que tiene cualquiera de GQV, GDI, WGPI, WGPI (SEQ ID NO:171), WGDPI (SEQ ID NO:172), WGDI (SEQ ID NO:173), GDPI (SEQ ID NO:174), GPI, WGQPI (SEQ ID NO:175), WGAPI (SEQ ID NO:176), AGDPI (SEQ ID NO:177), WADPI (SEQ ID NO:178), WGDPI (SEQ ID NO:179), WGDPA (SEQ ID NO:180), WDPI (SEQ ID NO:181), WGDI (SEQ ID NO:182), WGDPI (SEQ ID NO:183) o FGDPI (SEQ ID NO:184) sustituida por la secuencia WGDPI (SEQ ID NO:170) en los aminoácidos 16-20 de FGF19. Las secuencias peptídicas descritas en el presente documento incluyen además aquellas con menos actividad de aumento de lípidos (por ejemplo, triglicéridos, colesterol, no HDL o HDL) en comparación con FGF19, o una secuencia variante de FGF 19 que tiene cualquiera de GQV, GDI, WGPI (SEQ ID NO:171), WGDPI (SEQ ID NO:172), WGDI (SEQ ID NO:173), GDPI (SEQ ID NO:174), GPI, WGQPI (SEQ ID NO:175), WGAPI (SEQ ID NO:176), AGDPI (SEQ ID NO:177), WADPI (SEQ ID NO:178), WGDPI (SEQ ID NO:179), WGDPA (SEQ ID NO:180), WDPI (SEQ ID NO:181), WGDI (SEQ ID NO:182), WGDPI (SEQ ID NO:183) o FGDPI (SEQ ID NO:184) sustituida por la secuencia WGDPI (SEQ ID NO:170) en los aminoácidos 16-20 de FGF19.

Típicamente, el número de aminoácidos o restos en una secuencia peptídica totalizará menos de aproximadamente 250 (por ejemplo, aminoácidos o miméticos de los mismos). En varios casos particulares, el número de restos comprende desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 200 restos (por ejemplo, aminoácidos o miméticos de los mismos). En casos adicionales, el número de restos comprende desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 200 restos (por ejemplo, aminoácidos o miméticos de los mismos). En otros casos, el número de restos comprende desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 195 restos (por ejemplo, aminoácidos o miméticos de los mismos) de longitud.

Los aminoácidos o restos pueden estar unidos por enlaces amida o por enlaces químicos no naturales y no amídicos que incluyen, por ejemplo, los formados con glutaraldehído, ésteres de N-hidroxisuccinimida, maleimidas bifuncionales o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC). Los enlaces no amídicos incluyen, por ejemplo, cetometileno, aminometileno, olefina, éter, tioéter y similares (ver, por ejemplo, Spatola en Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins, vol. 7, pp. 267-357 (1983), "Peptide and Backbone Modifications", Marcel Decker, NY). Por lo tanto, cuando un péptido incluye una porción de una secuencia de FGF19 y una porción de una secuencia de FGF21, no es necesario que las dos porciones estén unidas entre sí mediante un enlace amida, pero pueden unirse mediante cualquier otro resto químico o conjugarse entre sí a través de un resto conector.

La descripción también incluye subsecuencias, variantes y formas modificadas de los ejemplos de secuencias peptídicas proporcionados (incluidas las variantes y subsecuencias de FGF19 y FGF21 enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias), siempre que las anteriores conserven al menos una actividad o función detectable o mensurable. Por ejemplo, ciertos ejemplos de péptidos variantes tienen una secuencia C-terminal de FGF19, PHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGL LQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHLPLVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPE EPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK (SEQ ID NO:188) en la porción C-terminal, por ejemplo, después de los restos aminoácidos variantes "TSG".

Además, ciertos ejemplos de péptidos variantes proporcionados, por ejemplo, aquellos que tienen la totalidad o una porción de la secuencia de FGF21 en el extremo amino-terminal, tienen un resto "R" colocado en el extremo N-terminal, que se puede omitir. De manera similar, ciertos ejemplos de péptidos variantes incluyen un resto "M" colocado en el extremo N-terminal, que puede agregarse o sustituirse adicionalmente por un resto omitido, tal como un resto "R". Más particularmente, en varios casos, las secuencias peptídicas en el extremo N-terminal incluyen cualquiera de: RDSS (SEQ ID NO:115), DSS, MDSS (SEQ ID NO:116) o MRDSS (SEQ ID NO:117). Además, en las células, cuando un resto "M" es adyacente a un resto "S", el resto "M" se puede escindir de manera que el resto "M" se delecione de la secuencia peptídica, mientras que cuando el resto "M" es adyacente a un resto "D", el resto "M" puede no escindirse. Por lo tanto, a modo de ejemplo, diversas secuencias peptídicas incluyen aquellas con los siguientes restos en el extremo N-terminal: MDSSPL (SEQ ID NO: ID NO:119), MSDSSPL (SEQ ID NO: ID NO:120) (escindido en SDSSPL (SEQ ID NO:112)) y MSSPL (SEQ ID NO:113) (escindido en SSPL (SEQ ID NO:114)).

En consecuencia, las secuencias "peptídicas", "polipeptídicas" y "de proteína" de la descripción incluyen subsecuencias, variantes y formas modificadas de las variantes y subsecuencias de FGF19 y FGF21 enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias, y las fusiones de FGF19/FGF21 y las quimeras enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias, siempre que la subsecuencia, variante o forma modificada (por ejemplo, fusión o quimera) retenga al menos una actividad o función detectable, por ejemplo, module la homeostasis de los ácidos biliares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "modificar" y las variaciones gramaticales del mismo significan que la composición se desvía con respecto a una composición de referencia, tal como una secuencia peptídica. Dichas secuencias peptídicas modificadas, ácidos nucleicos y otras composiciones pueden tener mayor o menor actividad o función, o tener una función o actividad distinta en comparación con una secuencia peptídica, ácido nucleico u otra composición no modificada de referencia, o pueden tener una propiedad deseable en una proteína formulada para terapia (por ejemplo, semivida en suero), para obtener anticuerpos para su uso en un ensayo de detección y/o para la purificación de proteínas. Por ejemplo, una secuencia peptídica descrita en este documento se puede modificar para aumentar la semivida en suero, para aumentar la estabilidad de la proteína *in vitro* y/o *in vivo*, etc.

Los ejemplos particulares de tales subsecuencias, variantes y formas modificadas de los ejemplos de secuencias peptídicas presentados en este documento (por ejemplo, una secuencia de péptido enumerada en las tablas 1-10 y el listado de secuencias) incluyen sustituciones, deleciones y/o inserciones/adiciones de uno o más aminoácidos, hacia o desde el extremo amino-terminal, el extremo carboxi-terminal o internas. Un ejemplo es la sustitución de un resto aminoácido por otro resto aminoácido dentro de la secuencia peptídica. Otro es una deleción de uno o más restos aminoácidos de la secuencia peptídica, o una inserción o adición de uno o más restos aminoácidos en la secuencia peptídica.

El número de restos sustituidos, deleccionados o insertados/agregados son uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1-3, 3-5, 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-110, 110-120, 120-130, 130-140, 140-150, 150-160, 160-170, 170-180, 180-190, 190-200, 200-225, 225-250 o más) de una secuencia peptídica. Por lo tanto, una secuencia de FGF19 o FGF21 puede tener pocos o muchos aminoácidos sustituidos, deleccionados o insertados/agregados (por ejemplo, 1-3, 3-5, 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-110, 110-120, 120-130, 130-140, 140-150, 150-160, 160-170, 170-180, 180-190, 190-200, 200-225, 225-250 o más).

Además, una secuencia de aminoácidos de FGF19 puede incluir o consistir en una secuencia de aminoácidos de aproximadamente 1-3, 3-5, 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-110, 110-120, 120-130, 130-140, 140-150, 150-160, 160-170, 170-180, 180-190, 190-200, 200-225, 225-250 o más aminoácidos de FGF21; o un aminoácido o secuencia de FGF21 puede incluir o consistir en una secuencia de aminoácidos de aproximadamente 1-3, 3-5, 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-110, 110-120, 120-130, 130-140, 140-150, 150-160, 160-170, 170-180, 180-190, 190-200, 200-225, 225-250 o más aminoácidos de FGF19.

Los ejemplos específicos de sustituciones incluyen la sustitución de un resto D por un resto L. En consecuencia, aunque los restos se enumeran en la configuración del isómero L, se incluyen aminoácidos D en cualquier posición particular o en todas las posiciones de las secuencias peptídicas de la invención, a menos que un isómero D conduzca a una secuencia que no tenga una función detectable o mensurable.

Otros ejemplos específicos son sustituciones conservadoras y no conservadoras. Una "sustitución conservadora" es la sustitución de un aminoácido por un resto biológica, química o estructuralmente similar. Biológicamente similar significa que la sustitución es compatible con una actividad biológica, por ejemplo, la actividad reductora de glucosa. Estructuralmente similar significa que los aminoácidos tienen cadenas laterales con una longitud similar, tales como alanina, glicina y serina, o que tienen un tamaño similar, o que se mantiene la estructura de una secuencia peptídica primera, segunda o adicional. La similitud química significa que los restos tienen la misma carga o son tanto hidrofílicos como hidrofóbicos. Los ejemplos particulares incluyen la sustitución de un resto hidrofóbico, como isoleucina, valina, leucina o metionina por otro, o la sustitución de un resto polar por otro, tal como la sustitución de arginina por lisina, ácido glutámico por ácido aspártico, o glutamina por asparagina, serina por treonina, etc. Pueden usarse ensayos de rutina para determinar si una subsecuencia, variante o forma modificada tiene actividad, por ejemplo, actividad reductora de glucosa (hipoglucemiante).

Los ejemplos particulares de subsecuencias, variantes y formas modificadas de los ejemplos de secuencias peptídicas presentados en este documento (por ejemplo, una secuencia peptídica enumerada en las tablas 1-10 y el listado de secuencias) tienen 50 %-60 %, 60 %-70 %, 70 %-75 %, 75 %-80 %, 80 %-85 %, 85 %-90 %, 90 %-95 %, o 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con una secuencia peptídica de referencia (por ejemplo, una secuencia peptídica en cualquiera de las tablas 1-10 y el listado de secuencias). Los términos "identidad" y "homología" y variaciones gramaticales de los mismos significan que dos o más entidades referenciadas son las mismas. Así, cuando dos secuencias de aminoácidos son idénticas, tienen la misma secuencia de aminoácidos. "Áreas, regiones o dominios de identidad" significa que una porción de dos o más entidades referenciadas son iguales. Por tanto, cuando dos secuencias de aminoácidos son idénticas u homólogas en una o más regiones de secuencia, comparten identidad en estas regiones.

El grado de identidad entre dos secuencias puede determinarse utilizando un programa informático y un algoritmo matemático conocidos en la técnica. Dichos algoritmos que calculan el porcentaje de identidad de secuencia (homología) generalmente tienen en cuenta los huecos en la secuencia y los desapareamientos en la región de comparación. Por ejemplo, un algoritmo de búsqueda BLAST (por ejemplo, BLAST 2.0) (ver, por ejemplo, Altschul et al., *J. Mol. Biol.*, 215:403 (1990)), disponible públicamente a través de NCBI) tiene los siguientes ejemplos de parámetros de búsqueda: desapareamiento, -2; hueco abierto, 5; extensión de hueco, 2. Para comparaciones de secuencias de péptidos, generalmente se usa un algoritmo BLASTP en combinación con una matriz de puntuación, tal como PAM100, PAM 250, BLOSUM 62 o BLOSUM 50. FASTA (por ejemplo, FASTA2 y FASTA3) y también se usan los programas de comparación de secuencias SSEARCH para cuantificar el grado de identidad (Pearson et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85:2444 (1988); Pearson, *Methods Mol. Biol.*, 132:185 (2000)); y Smith et al., *J. Mol. Biol.*, 147:195 (1981)). También se han desarrollado programas para cuantificar la similitud estructural de proteínas utilizando el cartografiado topológico basado en Delaunay (Bostick et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 304:320 (2003)).

En las secuencias peptídicas descritas, incluidas las subsecuencias, variantes y formas modificadas de los ejemplos de secuencias peptídicas presentados en el presente documento (por ejemplo, las secuencias enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias), un "aminoácido" o "resto" incluye los alfa-aminoácidos convencionales, así como los beta-aminoácidos, los aminoácidos alfa, alfa disustituídos y los aminoácidos N-sustituídos en los que al menos una cadena lateral es un resto de cadena lateral de aminoácido como se define en el presente documento. Un "aminoácido" incluye además N-álquil alfa-aminoácidos, en los que el grupo amino del extremo N-terminal tiene un sustituyente alquilo lineal o ramificado C₁ a C₆. Por lo tanto, el término "aminoácido" incluye estereoisómeros y modificaciones de aminoácidos de proteínas naturales, aminoácidos que no forman parte de proteínas, aminoácidos modificados postraduccionalmente (por ejemplo, por glicosilación, fosforilación, escisión de éster o amida, etc.), aminoácidos sintetizados o modificados enzimáticamente, aminoácidos derivatizados, construcciones o estructuras diseñadas para imitar aminoácidos, aminoácidos con un resto de cadena lateral modificado, derivados de restos naturales, o sintéticos o no naturales, etc. Se incluyen aminoácidos modificados e inusuales en las secuencias peptídicas de la invención (ver, por ejemplo, en *Synthetic Peptides: A User's Guide*; Hruby *et al.*, *Biochem. J.*, 268:249 (1990); y Toniolo C., *Int. J. Peptide Protein Res.*, 35:287 (1990)).

Además, se incluyen grupos protectores y modificadores de aminoácidos. La expresión "resto de cadena lateral de aminoácido", tal como se usa en el presente documento, incluye cualquier cadena lateral de cualquier aminoácido, tal como se define el término "aminoácido" en el presente documento. Por lo tanto, esto incluye el resto de la cadena lateral en los aminoácidos naturales. Incluye además restos de cadena lateral en aminoácidos naturales modificados como se establece en el presente documento y que son conocidos por los expertos en la técnica, tales como restos

de cadena lateral en estereoisómeros y modificaciones de aminoácidos de proteínas naturales, aminoácidos que no forman parte de proteínas, aminoácidos modificados postraduccionalmente, aminoácidos sintetizados o modificados enzimáticamente, aminoácidos derivatizados, construcciones o estructuras diseñadas para imitar aminoácidos, etc. Por ejemplo, el resto de la cadena lateral de cualquier aminoácido descrito en el presente documento o conocido por los expertos en la materia se incluye dentro de la definición.

Un "derivado de un resto de cadena lateral de aminoácido" se incluye dentro de la definición de un resto de cadena lateral de aminoácido. Los ejemplos no limitantes de restos de cadena lateral de aminoácidos derivatizados incluyen, por ejemplo: (a) añadir uno o más átomos de carbono saturados o insaturados a una cadena de alquilo, arilo o aralquilo existente; (b) sustituir un carbono en la cadena lateral con otro átomo, preferiblemente oxígeno o nitrógeno; (c) agregar un grupo terminal a un átomo de carbono de la cadena lateral, incluido metilo ($-\text{CH}_3$), metoxi ($-\text{OCH}_3$), nitro ($-\text{NO}_2$), hidroxilo ($-\text{OH}$) o ciano ($-\text{C}\equiv\text{N}$); (d) para restos de cadena lateral que incluyen grupos hidroxilo, tiol o amino, añadir un grupo protector hidroxilo, tiol o amino adecuado; o (e) para restos de cadena lateral que incluyen una estructura de anillo, agregar uno o más sustituyentes de anillo, incluidos grupos hidroxilo, halógeno, alquilo o arilo unidos directamente o a través de un enlace éter. Para los grupos amino, los expertos en la materia conocen los grupos protectores adecuados. Es necesario que dicha derivatización proporcione una actividad deseada en la secuencia peptídica final (por ejemplo, reducción de glucosa, metabolismo mejorado de glucosa o lípidos, actividad antidiabética, ausencia de formación sustancial de CHC o tumorigénesis, ausencia de modulación sustancial de masa magra o grasa, etc.).

Un "resto de cadena lateral de aminoácido" incluye todas estas derivatizaciones, y los ejemplos particulares no limitantes incluyen: ácido gamma-amino butírico, ácido 12-aminododecanoico, ácido alfa-aminoisobutírico, ácido 6-aminohexanoico, ácido 4-(aminometil)-ciclohexanocarboxílico, ácido 8-aminooctanoico, bifenilalanina, Boc-t-butoxicarbonilo, bencilo, benzoílo, citrulina, ácido diaminobutírico, pirrolisina, ácido diaminopropiónico, 3,3-difenilalanina, ortonina, citrulina, ácido 1,3-dihidro-2H-isoindolocarboxílico, etilo, Fmoc-fluorenilmetoxycarbonilo, heptanoílo ($\text{CH}_3--(\text{CH}_2)_5--\text{C}(=\text{O})--$), hexanoílo ($\text{CH}_3--(\text{CH}_2)_4--\text{C}(=\text{O})--$), homoarginina, homocisteína, homolisina, homofenilalanina, homoserina, metilo, sulfóxido de metionina, metionina sulfona, norvalina (NVA), fenilglicina, propilo, isopropilo, sarcosina (SAR), terc-butilalanina y benciloxicarbonilo.

Un solo aminoácido, incluidos los estereoisómeros y las modificaciones de los aminoácidos de proteínas naturales, los aminoácidos que no forman parte de proteínas, los aminoácidos modificados postraduccionalmente, los aminoácidos sintetizados enzimáticamente, los aminoácidos no naturales, incluidos los aminoácidos derivatizados, un aminoácido alfa, alfa disustituido derivado de cualquiera de los anteriores (es decir, un aminoácido alfa, alfa disustituido, en el que al menos una cadena lateral es la misma que la del resto del que se deriva), un beta-aminoácido derivado de cualquiera de los anteriores (es decir, un beta-aminoácido que, salvo por la presencia de un beta-carbono, es por lo demás igual al resto del que se deriva), etc., incluido todos los anteriores, puede denominarse en este documento como un "resto". Los sustituyentes adecuados, además del resto de la cadena lateral del alfa-aminoácido, incluyen alquilo lineal o ramificado de C1 a C6. Aib es un ejemplo de un aminoácido alfa, alfa disustituido. Si bien se puede hacer referencia a los aminoácidos alfa, alfa disustituidos utilizando las referencias isoméricas L y D convencionales, debe entenderse que tales referencias son por conveniencia, y que cuando los sustituyentes en la posición alfa son diferentes, tal aminoácido puede denominarse indistintamente como un aminoácido alfa, alfa disustituido derivado del isómero L o D, según corresponda, de un resto con el resto de la cadena lateral del aminoácido designado. Por lo tanto, el ácido (S)-2-amino-2-metilhexanoico puede denominarse como un aminoácido alfa, alfa disustituido derivado de L-Nle (norleucina) o como un aminoácido alfa, alfa disustituido derivado de D-Ala. De manera similar, Aib puede denominarse un aminoácido alfa, alfa disustituido derivado de Ala. Siempre que se proporcione un aminoácido alfa, alfa disustituido, debe entenderse que incluye todas las configuraciones (R) y (S) del mismo.

Un "aminoácido sustituido en N" incluye cualquier aminoácido en el que un resto de cadena lateral de aminoácido está unido covalentemente al grupo amino del esqueleto, opcionalmente donde no hay sustituyentes distintos de H en la posición de carbono alfa. La sarcosina es un ejemplo de un aminoácido sustituido en N. A modo de ejemplo, se puede hacer referencia a la sarcosina como un derivado de aminoácido N-sustituido de Ala, en el sentido de que el resto de cadena lateral de aminoácido de sarcosina y Ala es el mismo, es decir, metilo.

Las modificaciones covalentes de las secuencias peptídicas descritas, incluidas las subsecuencias, variantes y formas modificadas de los ejemplos de secuencias peptídicas presentados en el presente documento (por ejemplo, las secuencias enumeradas en las tablas 1 a 10 y el listado de secuencias), se incluyen en la invención. Un tipo de modificación covalente incluye hacer reaccionar restos aminoácidos específicos con un agente de derivación orgánico que es capaz de reaccionar con cadenas laterales seleccionadas o los restos N- o C-terminales del péptido. La derivatización con agentes bifuncionales es útil, por ejemplo, para reticular péptidos con una matriz o superficie de soporte insoluble en agua para su uso en el método para purificar anticuerpos antipéptido y viceversa. Los agentes de reticulación comúnmente utilizados incluyen, por ejemplo, 1,1-bis(diazoacetil)-2-feniletano, glutaraldehído, ésteres de N-hidroxisuccinimida, por ejemplo, ésteres con ácido 4-azidosalicílico, imidoésteres homobifuncionales, incluidos los ésteres disuccinimidílicos, tales como 3,3'-ditiobis(succinimidilpropionato), maleimidas bifuncionales, tales como bis-N-maleimido-1,8-octano y agentes tales como metil-3-[(p-azidofenil)ditio]propioimidato.

Otras modificaciones incluyen la desamidación de restos de glutamilo y asparaginilo de los correspondientes restos de glutamilo y aspartilo, respectivamente, la hidroxilación de prolina y lisina, la fosforilación de grupos hidroxilo de restos serilo o treonilo, la metilación de los grupos alfa-amino de las cadenas laterales de lisina, arginina e histidina

(T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W.H. Freeman & Co., San Francisco, págs. 79-86 (1983)), la acetilación de la amina N-terminal, la amidación de cualquier grupo carboxilo C-terminal, etc.

Los ejemplos secuencias peptídicas y las subsecuencias, variantes y formas modificadas de los ejemplos de secuencias peptídicas presentadas en el presente documento (por ejemplo, las secuencias enumeradas en las tablas 1 a 10 y el listado de secuencias) también pueden incluir alteraciones del esqueleto para la estabilidad, derivados y peptidomiméticos. El término "peptidomimético" incluye una molécula que es un mimético de un resto (denominado "mimético"), que incluye, pero no se limita a moléculas de núcleo de piperazina, moléculas de núcleo de ceto-piperazina y moléculas de núcleo de diazepina. A menos que se especifique lo contrario, un mimético de aminoácidos de una secuencia peptídica de la invención incluye tanto un grupo carboxilo como un grupo amino, y un grupo correspondiente a una cadena lateral de aminoácidos o, en el caso de un mimético de glicina, ninguna cadena lateral distinta de hidrógeno.

A modo de ejemplo, estos incluirían compuestos que imitan la estérica, la distribución de carga superficial, la polaridad, etc., de un aminoácido de origen natural, pero no necesita ser un aminoácido, lo que impartiría estabilidad al sistema biológico. Por ejemplo, la prolina puede sustituirse por otras lactamas o lactonas de tamaño y sustitución adecuados; la leucina puede estar sustituida por una alquilcetona, amida N-sustituida, así como variaciones en la longitud de la cadena lateral de aminoácidos utilizando alquilo, alquenilo u otros sustituyentes, y otros pueden ser evidentes para los expertos en la materia. El elemento esencial para hacer tales sustituciones es proporcionar una molécula de aproximadamente el mismo tamaño, carga y configuración que el resto utilizado para diseñar la molécula. El refinamiento de estas modificaciones se realizará analizando los compuestos en un ensayo funcional (por ejemplo, hipoglucemiante) o de otro tipo, y comparando la relación estructura-actividad. Dichos métodos están dentro del alcance de los expertos que trabajan en química médica y desarrollo de fármacos.

Otro tipo de modificación de las secuencias peptídicas descritas, incluidas las subsecuencias, las variantes de secuencia y las formas modificadas de las secuencias peptídicas proporcionadas como ejemplo (incluidos los péptidos enumerados en las tablas 1-10 y el listado de secuencias) es la glicosilación. Tal como se usa en el presente documento, "glicosilación" se refiere ampliamente a la presencia, adición o unión de uno o más restos azúcar (por ejemplo, carbohidrato) a proteínas, lípidos u otras moléculas orgánicas. El uso del término "desglicosilación" en este documento generalmente pretende significar la eliminación o delección de uno o más restos azúcar (por ejemplo, carbohidrato). Además, el término incluye cambios cualitativos en la glicosilación de las proteínas nativas que implican un cambio en el tipo y las proporciones (cantidad) de los diversos restos azúcar (por ejemplo, carbohidrato) presentes.

La glicosilación se puede lograr mediante la modificación de un resto aminoácido, o mediante la adición de uno o más sitios de glicosilación que pueden o no estar presentes en la secuencia nativa. Por ejemplo, un resto típicamente no glicosilado puede sustituirse por un resto que puede estar glicosilado. La adición de sitios de glicosilación se puede lograr alterando la secuencia de aminoácidos. La alteración de la secuencia peptídica se puede realizar, por ejemplo, mediante la adición o sustitución por uno o más restos de serina o treonina (para sitios de glicosilación O-enlazados) o restos de asparagina (para sitios de glicosilación N-enlazados). Las estructuras de los oligosacáridos N-enlazados y O-enlazados y los restos azúcar que se encuentran en cada tipo pueden ser diferentes. Un tipo de azúcar que se encuentra comúnmente en ambos es el ácido N-acetilneuramínico (en lo sucesivo, ácido siálico). El ácido siálico suele ser el resto terminal de los oligosacáridos N-enlazados y O-enlazados y, en virtud de su carga negativa, puede conferir propiedades ácidas a la glicoproteína.

Las secuencias peptídicas descritas en este documento pueden alterarse opcionalmente mediante cambios en el nivel de nucleótidos (por ejemplo, ADN), particularmente mediante la mutación del ADN que codifica el péptido en bases preseleccionadas de manera que se generen codones que se traducirán en los aminoácidos deseados. Otro medio de aumentar el número de restos carbohidrato en el péptido es mediante el acoplamiento químico o enzimático de los glucósidos al polipéptido (ver, por ejemplo, en el documento WO 87/05330). La desglicosilación se puede lograr eliminando el sitio de glicosilación subyacente, eliminando la glicosilación por medios químicos y/o enzimáticos, o mediante la sustitución de codones que codifican restos aminoácidos que están glicosilados. Se conocen técnicas de desglicosilación química, y se puede lograr la escisión enzimática de fracciones de carbohidrato en polipéptidos mediante el uso de una diversidad de endo- y exoglicosidasas.

Se pueden usar varias líneas celulares para producir proteínas que están glicosiladas. Un ejemplo no limitante son las células de ovario de hámster chino (CHO) deficientes en dihidrofolato reductasa (DHFR), que son células huésped comúnmente utilizadas para la producción de glicoproteínas recombinantes. Estas células no expresan la enzima beta-galactósido alfa-2,6-sialiltransferasa y, por tanto, no añaden ácido siálico en el enlace alfa-2,6 a los oligosacáridos N-enlazados de las glicoproteínas producidas en estas células.

Otro tipo de modificación es conjugar (por ejemplo, unir) uno o más componentes o moléculas adicionales en el extremo N- y/o C-terminal de una secuencia peptídica de la invención, tal como otra proteína (por ejemplo, una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos heteróloga con la proteína en cuestión), o una molécula portadora. Por lo tanto, un ejemplo de secuencia peptídica puede ser un conjugado con otro componente o molécula.

En determinadas realizaciones, el extremo amino- o carboxi-terminal de una secuencia peptídica de la invención se puede fusionar con una región Fc de inmunoglobulina (por ejemplo, Fc humana) para formar un conjugado de fusión (o molécula

de fusión). Los conjugados de fusión con Fc pueden aumentar la semivida sistémica de los productos biofarmacéuticos y, por lo tanto, el producto biofarmacéutico puede tener una actividad prolongada o requerir una administración menos frecuente. El Fc se une al receptor de Fc neonatal (FcRn) en las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos y, tras unirse, la molécula de fusión de Fc se protege de la degradación y se vuelve a liberar en la circulación, manteniendo la molécula en circulación por más tiempo. Se cree que esta unión a Fc es el mecanismo por el cual la IgG endógena conserva su larga semivida en plasma. Los fármacos de fusión con Fc bien conocidos y validados consisten en dos copias de un producto biofarmacéutico unido a la región Fc de un anticuerpo para mejorar la farmacocinética, la solubilidad y la eficacia de producción. La tecnología de fusión de Fc más reciente une una sola copia de un producto biofarmacéutico a la región Fc de un anticuerpo para optimizar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del producto biofarmacéutico en comparación con los conjugados de fusión con Fc tradicionales.

Se puede usar una modificación conjugada para producir una secuencia peptídica que conserve la actividad con una función o actividad adicional o complementaria de la segunda molécula. Por ejemplo, una secuencia peptídica puede conjugarse con una molécula, por ejemplo, para facilitar la solubilidad, el almacenamiento, la semivida o estabilidad *in vivo*, la reducción de la inmunogenicidad, la liberación retardada o controlada *in vivo*, etc. Otras funciones o actividades incluyen un conjugado que reduce la toxicidad relativa a una secuencia peptídica no conjugada, un conjugado que se dirige a un tipo de célula u órgano con más eficacia que una secuencia peptídica no conjugada, o un fármaco para contrarrestar aún más las causas o los efectos asociados con un trastorno o una enfermedad como se establece en este documento (por ejemplo, diabetes).

La eficacia clínica de las proteínas terapéuticas puede verse limitada por la semivida en plasma corta y la susceptibilidad a la degradación. Los estudios de diversas proteínas terapéuticas han demostrado que varias modificaciones, incluida la conjugación o el enlace de la secuencia peptídica a cualquiera de una diversidad de polímeros no proteínicos, por ejemplo, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol o polioxialquilenos (así, por ejemplo, típicamente a través de un resto conector unido covalentemente tanto a la proteína como al polímero no proteínico (por ejemplo, un PEG) puede prolongar la semivida. Se ha demostrado que tales biomoléculas conjugadas con PEG poseen propiedades clínicamente útiles, que incluyen una mejor estabilidad física y térmica, la protección contra la susceptibilidad a la degradación enzimática, una mayor solubilidad, una mayor semivida circulante *in vivo* y eliminación reducida, una reducción en la inmunogenicidad y antigenicidad, y una toxicidad reducida.

Los PEG adecuados para la conjugación con una secuencia peptídica de la invención generalmente son solubles en agua a temperatura ambiente y tienen la fórmula general $R(O-CH_2-CH_2)_nO-R$, en la que R es hidrógeno o un grupo protector, tal como un grupo alquilo o alcohol, y en la que n es un número entero de 1 a 1000. Cuando R es un grupo protector, generalmente tiene de 1 a 8 carbonos. El PEG conjugado con la secuencia peptídica puede ser lineal o ramificado. Los derivados de PEG ramificados, los "PEG en estrella" y los PEG de brazos múltiples se incluyen en la invención. El peso molecular del PEG utilizado en la invención no está restringido a ningún intervalo en particular, pero ciertas realizaciones tienen un peso molecular entre 500 y 20 000, mientras que otras realizaciones tienen un peso molecular entre 4 000 y 10 000.

La invención incluye composiciones de conjugados en los que los PEG tienen diferentes valores de "n" y, por lo tanto, los diferentes PEG están presentes en proporciones específicas. Por ejemplo, algunas composiciones comprenden una mezcla de conjugados en los que $n = 1, 2, 3$ y 4 . En algunas composiciones, el porcentaje de conjugados en los que $n = 1$ es del 18-25 %, el porcentaje de conjugados en los que $n = 2$ es del 50-66 %, el porcentaje de conjugados en los que $n = 3$ es del 12-16 %, y el porcentaje de conjugados en los que $n = 4$ es hasta del 5 %. Dichas composiciones se pueden producir mediante condiciones de reacción y métodos de purificación conocidos en la técnica.

El PEG puede unirse directa o indirectamente (por ejemplo, a través de un intermediario) a las secuencias peptídicas de la invención. Por ejemplo, en una realización, el PEG se une a través de un grupo reactivo terminal (un "espaciador"). El espaciador es, por ejemplo, un grupo reactivo terminal que media en un enlace entre los grupos amino o carboxilo libres de una o más de las secuencias peptídicas y el polietilenglicol. El PEG que tiene el espaciador que se puede unir al grupo amino libre incluye N-hidroxisuccinilimida-polietilenglicol que se puede preparar activando el éster de ácido succínico de polietilenglicol con N-hidroxisuccinilimida. Otro polietilenglicol activado que puede unirse al grupo amino libre es la 2,4-bis(O-metoxipolietilenglicol)-6-cloro-s-triazina que puede prepararse haciendo reaccionar polietilenglicol monometil éter con cloruro cianúrico. El polietilenglicol activado que se une al grupo carboxilo libre incluye polioxietilendiamina.

La conjugación de una o más de las secuencias peptídicas de la invención con PEG que tiene un espaciador puede llevarse a cabo mediante varios métodos convencionales. Por ejemplo, la reacción de conjugación se puede llevar a cabo en solución a un pH de 5 a 10, a una temperatura desde 4 °C a la temperatura ambiente, durante 30 minutos a 20 horas, utilizando una relación molar de reactivo a proteína de 4:1 a 30:1. Las condiciones de reacción pueden seleccionarse para dirigir la reacción hacia la producción predominante de un grado deseado de sustitución. En general, una baja temperatura, un bajo pH (por ejemplo, pH = 5), y un tiempo de reacción corto tiende a disminuir la cantidad de PEG unidos, mientras que una temperatura alta, un pH neutro a alto (por ejemplo, pH ≥ 7), y un tiempo de reacción más prolongado tienden a aumentar el número de PEG unidos. Pueden usarse varios métodos conocidos en la técnica para terminar la reacción. En algunas realizaciones, la reacción se termina acidificando la mezcla de reacción y congelando, por ejemplo, a -20 °C.

Las secuencias peptídicas descritas en el presente documento que incluyen subsecuencias, variantes de secuencia y formas modificadas de los ejemplos presentados de secuencias peptídicas (incluidos los péptidos enumerados en las tablas 1-10 y el listado de secuencias), incluyen además la conjugación con macromoléculas grandes, metabolizadas lentamente, tales como proteínas; polisacáridos, tales como sefarsa, agarosa, celulosa, esferas de celulosa; aminoácidos poliméricos, tales como poli(ácido glutámico), polilisina; copolímeros de aminoácidos; partículas de virus inactivadas; toxinas bacterianas inactivadas, tales como toxoide de difteria, tétanos, cólera, moléculas de leucotoxina; bacterias inactivadas; y células dendríticas. Tales formas conjugadas, si se desea, pueden usarse para producir anticuerpos contra las secuencias peptídicas descritas en el presente documento.

Los componentes y moléculas adecuados adicionales para la conjugación incluyen, por ejemplo, tiroglobulina; albúminas, tales como seroalbúmina humana ("human serum albumin", HSA); toxoide tetánico; toxoide diftérico; poliaminoácidos, tales como poli(D-lisina:ácido D-glutámico); polipéptidos VP6 de rotavirus; hemaglutinina del virus de la gripe, nucleoproteína del virus de la gripe; hemocianina de lapa californiana (KLH); y proteína nuclear y antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; o cualquier combinación de los anteriores.

La fusión de albúmina con una secuencia peptídica puede lograrse, por ejemplo, mediante manipulación genética, de modo que el ADN codifica HSA (seroalbúmina humana) o un fragmento unido al ADN que codifica una secuencia peptídica. Posteriormente, un huésped adecuado puede transformarse o transfectarse con la secuencia de nucleótidos fusionada en forma, por ejemplo, de un plásmido adecuado, para expresar un polipéptido de fusión. La expresión puede efectuarse *in vitro*, por ejemplo, a partir de células procariontes o eucariotas, o *in vivo*, a partir, por ejemplo, de un organismo transgénico. La expresión de la proteína de fusión se puede realizar en líneas celulares de mamíferos, por ejemplo, líneas celulares CHO.

Otros medios para fusionar genéticamente proteínas o péptidos diana con albúmina incluyen una tecnología conocida, tal como Albufuse® (Novozymes Biopharma A/S; Dinamarca), y las secuencias de péptidos terapéuticos conjugados frecuentemente se vuelven mucho más eficaces con una mejor captación en el cuerpo. La tecnología se ha utilizado en el mercado para producir Albuferon® (Human Genome Sciences), una combinación de albúmina e interferón α -2B que se usa para tratar la infección por hepatitis C.

Otro caso implica el uso de uno o más anticuerpos de dominio humanos (dAb). Los dAb son las unidades de unión funcionales más pequeñas de los anticuerpos humanos (IgG) y tienen características favorables de estabilidad y solubilidad. La tecnología implica uno o más dAb conjugados con HSA (formando así un "AlbudAb"; véanse, por ejemplo, los documentos EP1517921B, WO2005/118642 y WO2006/051288) y una molécula de interés (por ejemplo, una secuencia peptídica de la invención). Los AlbuldAb suelen ser más pequeños y fáciles de fabricar en sistemas de expresión microbiana, tales como bacterias o levaduras, que las tecnologías actuales que se utilizan para prolongar la semivida en suero de los péptidos. Como HSA tiene una semivida de aproximadamente tres semanas, la molécula conjugada resultante mejora la semivida. El uso de la tecnología dAb también puede mejorar la eficacia de la molécula de interés.

Los componentes y moléculas adecuados adicionales para la conjugación incluyen aquellos adecuados para el aislamiento o la purificación. Los ejemplos particulares no limitantes incluyen moléculas de unión, tales como biotina (par de unión específica biotina-avidina), un anticuerpo, un receptor, un ligando, una lectina, o moléculas que comprenden un soporte sólido, incluyendo, por ejemplo, esferas de plástico o poliestireno, placas o esferas, esferas magnéticas, tiras reactivas y membranas.

Se pueden utilizar métodos de purificación, tal como la cromatografía de intercambio catiónico para separar los conjugados por diferencia de carga, lo que separa eficazmente los conjugados en sus diversos pesos moleculares. Por ejemplo, la columna de intercambio catiónico se puede cargar y luego lavar con acetato de sodio aproximadamente 20 mM, pH de aproximadamente 4, y luego eluir con un gradiente lineal de NaCl (de 0 M a 0,5 M) tamponado a un pH de 3 a 5,5, preferiblemente a pH de aproximadamente 4,5. El contenido de las fracciones obtenidas por cromatografía de intercambio catiónico puede identificarse por peso molecular utilizando métodos convencionales, por ejemplo, espectroscopia de masas, SDS-PAGE u otros métodos conocidos para separar entidades moleculares por peso molecular. A continuación, se identifica una fracción que contiene el conjugado que tiene el número deseado de PEG unidos, purificado de secuencias proteicas no modificadas y de conjugados que tienen otros números de PEG unidos.

En otras realizaciones, una secuencia peptídica de la invención está unida a un agente químico (por ejemplo, una inmunotoxina o agente quimioterapéutico), incluidos, entre otros, un agente citotóxico, incluidos taxol, citocalasina B, gramicidina D, mitomicina, etopósido, tenopósido, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorubicina, daunorubicina y análogos u homólogos de los mismos. Otros agentes químicos incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracil descarbacina); agentes alquilantes (por ejemplo, mecloretamina, carmustina y lomustina, ciclotosfamida, busulfán, dibromomanitol, estreptozotocina, mitomicina C y cisplatino); antibióticos (por ejemplo, bleomicina); y agentes antimetabólicos (por ejemplo, vincristina y vinblastina). Las citotoxinas se pueden conjugar con un péptido de la invención utilizando la tecnología de unión conocida en la técnica y descrita en el presente documento.

Otros componentes y moléculas adecuados para la conjugación incluyen aquellos adecuados para la detección en un ensayo. Los ejemplos particulares no limitantes incluyen marcadores detectables, tales como un radioisótopo (por

ejemplo, ^{125}I ; ^{35}S , ^{32}P ; ^{33}P), una enzima que genera un producto detectable (por ejemplo, luciferasa, β -galactosidasa, peroxidasa de rábano picante y fosfatasa alcalina), una proteína fluorescente, una proteína cromogénica, un colorante (por ejemplo, isotiocianato de fluoresceína); metales emisores de fluorescencia (por ejemplo, ^{152}Eu); compuestos quimioluminiscentes (por ejemplo, luminol y sales de acridinio); compuestos bioluminiscentes (por ejemplo, luciferina); y proteínas fluorescentes. Los marcadores indirectos incluyen anticuerpos marcados o detectables que se unen a una secuencia peptídica, por lo que se puede detectar el anticuerpo.

En determinadas realizaciones, una secuencia peptídica de la invención se conjuga con un isótopo radiactivo para generar un radiofármaco citotóxico (radioinmunoconjugados) útil como agente de diagnóstico o terapéutico. Los ejemplos de tales isótopos radiactivos incluyen, entre otros, yodo 131 , indio 111 , itrio 90 y lutecio 177 . Los métodos para preparar radioinmunoconjugados son conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos de radioinmunoconjugados que están disponibles en el mercado incluyen ibritumomab, tiuxetán y tositumomab.

Otros medios y métodos para prolongar la semivida en circulación, aumentar la estabilidad, reducir la eliminación o alterar la inmunogenicidad o la alergenidad de una secuencia peptídica de la invención implican la modificación de la secuencia peptídica por hesilación, que utiliza derivados de hidroxietil almidón unidos a otras moléculas para modificar las características de la molécula. Varios aspectos de la hesilación se describen, por ejemplo, en las solicitudes de patente de EE. UU. n.ºs 2007/0134197 y 2006/0258607.

Cualquiera de los componentes y moléculas anteriores utilizados para modificar las secuencias peptídicas de la invención puede conjugarse opcionalmente a través de un conector. Los conectores adecuados incluyen "conectores flexibles" que generalmente tienen una longitud suficiente para permitir algún movimiento entre las secuencias peptídicas modificadas y los componentes y moléculas unidas. Las moléculas conectoras tienen generalmente aproximadamente 6-50 átomos de longitud. Las moléculas conectoras también pueden ser, por ejemplo, arilacetileno, oligómeros de etilenglicol que contienen de 2 a 10 unidades monoméricas, diaminas, diácidos, aminoácidos o combinaciones de los mismos. Los conectores adecuados se pueden seleccionar fácilmente y pueden tener cualquier longitud adecuada, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 10-20, 20-30, 30-50 aminoácidos (por ejemplo, Gly).

Los ejemplos de conectores flexibles incluyen polímeros de glicina (G) $_n$, polímeros de glicina-serina (por ejemplo, (GS) $_n$, GSGGS $_n$ (SEQ ID NO:129) y GGGS $_n$ (SEQ ID NO:130), en los que n es un número entero de al menos uno), polímeros de glicina-alanina, polímeros de alanina-serina y otros conectores flexibles. Los polímeros de glicina y glicina-serina están relativamente desestructurados y, por lo tanto, pueden servir como una conexión neutral entre los componentes. Los ejemplos de conectores flexibles incluyen, pero no se limitan a GGSG (SEQ ID NO:131), GSGGG (SEQ ID NO:132), GSGSG (SEQ ID NO:133), GSGGG (SEQ ID NO:134), GGGSG (SEQ ID NO:189), y GSSSG (SEQ ID NO:135).

Las secuencias peptídicas de la descripción, incluidas las variantes y subsecuencias de FGF19 y FGF21 y las fusiones y quimeras de FGF19/FGF21 enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias, así como las subsecuencias, variantes de secuencia y formas modificadas de las secuencias enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias, tienen una o más actividades como se establece en este documento. Un ejemplo de una actividad es la modulación de la homeostasis de los ácidos biliares. Otro ejemplo de una actividad es la reducción de la estimulación o la formación de CHC, por ejemplo, en comparación con FGF19. Un ejemplo adicional de una actividad es una actividad de aumento de HDL o de reducción de lípidos (por ejemplo, triglicéridos, colesterol, no HDL), por ejemplo, en comparación con FGF21. Otro ejemplo de una actividad es una actividad reductora de masa muscular magra más baja o reducida, por ejemplo, en comparación con FGF21. Otro ejemplo más de una actividad es la unión a FGFR4, o la activación de FGFR4, por ejemplo, secuencias peptídicas que se unen a FGFR4 con una afinidad comparable o mayor que la afinidad de unión de FGF19 por FGFR4; y secuencias peptídicas que activan FGFR4 en un grado o cantidad comparable o superior al que el FGF19 activa a FGFR4. Otros ejemplos de actividades incluyen el tratamiento de un trastorno relacionado o asociado con ácidos biliares.

Más particularmente, las secuencias peptídicas de la descripción, incluidas las variantes y subsecuencias de FGF19 y FGF21 y las fusiones y quimeras de FGF19/FGF21 enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias, así como las subsecuencias, variantes y formas modificadas de las secuencias enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias, incluyen aquellas con las siguientes actividades: secuencias peptídicas que modulan la homeostasis de los ácidos biliares o tratan un trastorno asociado o relacionado con los ácidos biliares, a la par que tienen una formación de CHC reducida en comparación con FGF19, o una secuencia variante de FGF 19 que tiene cualquiera de GQV, GDI, WGPI (SEQ ID NO:171), WGDPI (SEQ ID NO:172), WGDI (SEQ ID NO:173), GDPI (SEQ ID NO:174), GPI, WGQPI (SEQ ID NO:175), WGAPI (SEQ ID NO:176), AGDPI (SEQ ID NO:177), WADPI (SEQ ID NO:178), WGDPI (SEQ ID NO:179), WGDPA (SEQ ID NO:180), WDPI (SEQ ID NO:181), WGDI (SEQ ID NO:182), WGDPI (SEQ ID NO:183) o FGDPI (SEQ ID NO:184) sustituida por la secuencia WGDPI (SEQ ID NO:170) en los aminoácidos 16-20 de FGF19; secuencias peptídicas que tienen mayor actividad de modulación de ácidos biliares en comparación con FGF19, o una secuencia variante de FGF 19 que tiene cualquiera de GQV, GDI, WGPI (SEQ ID NO:171), WGDPI (SEQ ID NO:172), WGDI (SEQ ID NO:173), GDPI (SEQ ID NO:174), GPI, WGQPI (SEQ ID NO:175), WGAPI (SEQ ID NO:176), AGDPI (SEQ ID NO:177), WADPI (SEQ ID NO:178), WGDPI (SEQ ID NO:179), WGDPA (SEQ ID NO:180), WDPI (SEQ ID NO:181), WGDI (SEQ ID NO:182), WGDPI (SEQ ID NO:183) o FGDPI (SEQ ID NO:184) sustituida por la secuencia WGDPI (SEQ ID NO:170) en los aminoácidos 16-20 de FGF19; secuencias peptídicas que tienen menos actividad de aumento de lípidos (por ejemplo, menos triglicéridos, colesterol, no HDL) o más actividad de aumento de HDL en comparación con FGF19, o una secuencia variante de FGF 19 que tiene cualquiera de GQV,

GDI, WGPI (SEQ ID NO:171), WGDPI (SEQ ID NO:172), WGDI (SEQ ID NO:173), GDPI (SEQ ID NO:174), GPI, WGQPI (SEQ ID NO:175), WGAPI (SEQ ID NO:176), AGDPI (SEQ ID NO:177), WADPI (SEQ ID NO:178), WGDAI (SEQ ID NO:179), WGDPA (SEQ ID NO:180), WDPI (SEQ ID NO:181), WGDI (SEQ ID NO:182), WGDPI (SEQ ID NO:183) o FGDP (SEQ ID NO:184) sustituida por la secuencia WGDPI (SEQ ID NO:170) en los aminoácidos 16-20 de FGF19; y secuencias peptídicas que tienen menos actividad reductora de masa magra en comparación con FGF21.

Más particularmente, las secuencias peptídicas de la descripción, incluidas las variantes y subsecuencias de FGF19 y FGF21 y las fusiones y quimeras de FGF19/FGF21 enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias, así como las subsecuencias, variantes y formas modificadas de las secuencias enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias incluyen aquellas con las siguientes actividades: secuencias peptídicas que modulan la homeostasis de los ácidos biliares; secuencias de péptidos que tratan un trastorno relacionado o asociado con ácidos biliares, secuencias de péptidos que se unen a FGFR4 o activan FGFR4, tales como secuencias de péptidos que se unen a FGFR4 con una afinidad comparable o mayor que la afinidad de unión de FGF19 por FGFR4; secuencias peptídicas que activan FGFR4 en un grado o cantidad comparable o superior al que el FGF19 activa a FGFR4; secuencias peptídicas que regulan negativamente o reducen la expresión del gen de la aldo-ceto reductasa, por ejemplo, en comparación con FGF19; y secuencias peptídicas que regulan positivamente o aumentan la expresión génica del miembro 2 de la familia 1 de portadores de soluto (Slc12a2) en comparación con FGF21.

Tal como se describe en el presente documento, las variantes incluyen diversas modificaciones y/o truncamientos N-terminales de FGF19, incluidas variantes en las que ha habido una sustitución de uno o varios aminoácidos N-terminales de FGF19 con aminoácidos de FGF21. Dichas variantes incluyen variantes que tienen actividad reductora de la glucosa, así como un perfil lipídico favorable y no son tumorigénicas mensurables o detectables.

En el presente documento se describen modificaciones en la región Bucle-8 de FGF19 (los restos 127-129 se definen como constituyentes de la región Bucle-8) que tienen actividad reductora de glucosa y también poseen parámetros metabólicos favorables sin exhibir una tumorigenicidad sustancial. En este documento, los restos 127-129 de FGF19 se definen como constituyentes de la región Bucle-8, aunque en la literatura, la región Bucle-8 a veces se define como que incluye o consiste en otros restos (por ejemplo, restos 125-129). Tal como se indica en los ejemplos 8 y 9, ciertas combinaciones de sustituciones R127L y P128E en el marco de FGF19 tuvieron un efecto inesperadamente positivo en la formación de CHC. Aún más sorprendente, una combinación de sustituciones R127L y P128E y una sustitución de Gln (Q) por Leu (L) en la región nuclear de FGF19 (ver, por ejemplo, secuencia de la región nuclear indicada en las tablas 1-4, 9 y 10) tuvo un efecto aún más significativo en la prevención de la formación de CHC. En consecuencia, se incluyen variantes de la región Bucle-8 de FGF19 ya que pueden reducir o eliminar la formación de un CHC sustancial, mensurable o detectable. Además, el efecto de reducir la formación de CHC puede mejorarse mediante modificaciones en los restos aminoácidos fuera de la región del Bucle-8 (por ejemplo, sustituciones de restos aminoácidos en la región nuclear).

Actividades tales como, por ejemplo, la modulación de la homeostasis de los ácidos biliares, la actividad reductora de la glucosa, el análisis de un trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares, la formación de CHC o la tumorigénesis, la actividad de aumento de lípidos o la actividad reductora de la masa magra pueden determinarse en un animal, tales como un ratón *db/db*. La medición de la unión a FGFR4 o la activación de FGFR4 se puede determinar mediante ensayos descritos en el presente documento o conocidos por los expertos en la materia.

El término "unión", cuando se usa en referencia a una secuencia peptídica, significa que la secuencia peptídica interactúa a nivel molecular. Así, una secuencia peptídica que se une a FGFR4 se une a toda o parte de la secuencia de FGFR4. La unión específica y selectiva se puede distinguir de la unión no específica utilizando ensayos conocidos en la técnica (por ejemplo, unión competitiva, inmunoprecipitación, ELISA, citometría de flujo, transferencia Western).

Los péptidos y peptidomiméticos se pueden producir y aislar utilizando métodos conocidos en la técnica. Los péptidos se pueden sintetizar, en su totalidad o en parte, utilizando métodos químicos (ver, por ejemplo, Caruthers (1980), *Nucleic Acids Res. Symp. Ser.*, 215; Horn (1980) y Banga, A.K., *Therapeutic Peptides and Proteins, Formulation, Processing and Delivery Systems* (1995), Technomic Publishing Co., Lancaster, PA). La síntesis de péptidos se puede realizar usando varias técnicas en fase sólida (ver, por ejemplo, Roberge, *Science*, 269:202 (1995); Merrifield, *Methods Enzymol.*, 289:3 (1997)) y se puede lograr la síntesis automatizada, por ejemplo, usando el sintetizador de péptidos ABI 431A (Perkin Elmer) según las instrucciones del fabricante. Los péptidos y los miméticos de péptidos también se pueden sintetizar usando metodologías combinatorias. Los restos sintéticos y los polipéptidos que incorporan miméticos se pueden sintetizar usando una variedad de procedimientos y metodologías conocidas en la técnica (ver, por ejemplo, *Organic Synthesis, Collective Volumes*, Gilman, *et al.* (ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York). Los péptidos modificados se pueden producir mediante métodos de modificación química (ver, por ejemplo, Belousov, *Nucleic Acids Res.*, 25:3440 (1997)); Frenkel, *Free Radic. Biol. Med.*, 19:373 (1995)); y Blommers, *Biochemistry*, 33:7886 (1994)). También se pueden realizar variaciones, derivados, sustituciones y modificaciones de secuencias de péptidos utilizando métodos tales como la mutagénesis mediada por oligonucleótidos (dirigida a sitio), el barrido de alanina y la mutagénesis basada en PCR. Puede realizarse una mutagénesis dirigida a sitio (Carter *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 13:4331 (1986); Zoller *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 10:6487 (1987))), una mutagénesis de módulos (Wells *et al.*, *Gene*, 34:315 (1985)), una mutagénesis por selección de restricción (Wells *et al.*, *Philos. Trans. R. Soc. London SerA*, 317:415 (1986)) y otras técnicas en ADN clonado para producir secuencias peptídicas de la invención, variantes, fusiones y quimeras, y variaciones, derivados, sustituciones y modificaciones de las mismas.

Una secuencia peptídica "sintetizada" o "fabricada" es un péptido producido por cualquier método que implique la manipulación por la mano humana. Dichos métodos incluyen, entre otros, los mencionados anteriormente, tales como síntesis química, tecnología de ADN recombinante, fragmentación bioquímica o enzimática de moléculas más grandes y combinaciones de los anteriores.

Las secuencias peptídicas de la descripción, incluidas las subsecuencias, las variantes de secuencia y las formas modificadas de los ejemplos presentados de secuencias peptídicas (por ejemplo, las secuencias enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias), también pueden modificarse para formar una molécula química. Según la invención, se proporcionan secuencias peptídicas que incluyen un dominio heterólogo. Estos dominios se pueden añadir al extremo amino o al extremo carboxilo de la secuencia peptídica. Los dominios heterólogos también se pueden colocar dentro de la secuencia peptídica y/o como alternativa, estar flanqueados por secuencias de aminoácidos derivadas de FGF19 y/o FGF21.

El término "péptido" también incluye dímeros o multímeros (oligómeros) de péptidos. En el presente documento se describen dímeros o multímeros (oligómeros) de los ejemplos presentados de secuencias peptídicas, así como subsecuencias, variantes y formas modificadas de los ejemplos presentados de secuencias peptídicas (por ejemplo, las secuencias enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias).

En el presente documento se describen moléculas de ácido nucleico que codifican secuencias peptídicas de la descripción, incluidas subsecuencias, variantes de secuencia y formas modificadas de las secuencias enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias, y vectores que incluyen un ácido nucleico que codifica el péptido. En consecuencia, los "ácidos nucleicos" incluyen aquellos que codifican los ejemplos de secuencias peptídicas descritas en el presente documento, así como aquellos que codifican subsecuencias funcionales, variantes de secuencia y formas modificadas de los ejemplos de secuencias peptídicas, siempre que los anteriores conserven al menos una actividad o función detectable o mensurable; por ejemplo, una subsecuencia, una variante o una forma modificada de un ejemplo de secuencia peptídica descrita en este documento (por ejemplo, una secuencia enumerada en las tablas 1-10 y el listado de secuencias) que retiene cierta capacidad para disminuir o reducir la glucosa, proporciona una homeostasis normal de la glucosa o reduce las condiciones histopatológicas asociadas con la hiperglucemia crónica o aguda *in vivo*, etc.

El ácido nucleico, que también se puede mencionar en el presente documento como gen, polinucleótido, secuencia de nucleótidos, cebador, oligonucleótido o sonda, se refiere a polímeros naturales o modificados de cualquier longitud que contienen purina y pirimidina, ya sean polirribonucleótidos o polidesoxirribonucleótidos o polirribopolidesoxirribonucleótidos mixtos, y formas α -anoméricas de los mismos. Dichos dos o más polímeros que contienen purina y pirimidina están típicamente unidos por un enlace fosfoéster o un análogo del mismo. Los términos se pueden usar indistintamente para referirse a todas las formas de ácidos nucleicos, incluidos el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN). Los ácidos nucleicos pueden ser monocatenarios, bicatenarios o triplex, lineales o circulares. Los ácidos nucleicos incluyen ADN genómico y ADNc. El ácido nucleico de ARN puede ser ARNm, ARNr, ARNt o antisentido cortado y empalmado o no cortado y empalmado. Los ácidos nucleicos incluyen análogos y derivados naturales nucleótidos, sintéticos, así como derivados y análogos de nucleótidos.

Como resultado de la degeneración del código genético, las moléculas de ácido nucleico incluyen secuencias degeneradas con respecto a las moléculas de ácido nucleico que codifican las secuencias peptídicas de la invención. Por tanto, se proporcionan secuencias de ácido nucleico degeneradas que codifican secuencias peptídicas, incluidas subsecuencias, variantes y formas modificadas de los ejemplos de secuencias peptídicas presentados en el presente documento (por ejemplo, secuencias enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias). El término "complementario", cuando se usa en referencia a una secuencia de ácido nucleico, significa que las regiones a las que se hace referencia son un 100 % complementarias, es decir, presentan un apareamiento de bases del 100 % sin desapareamientos.

El ácido nucleico se puede producir usando cualquiera de una diversidad de métodos de síntesis química y clonación convencionales conocidos, y se puede alterar intencionalmente mediante mutagénesis dirigida a sitio u otras técnicas recombinantes conocidas por los expertos en la técnica. La pureza de los polinucleótidos se puede determinar mediante secuenciación, electroforesis en gel, espectrometría UV.

Los ácidos nucleicos pueden insertarse en una construcción de ácido nucleico en la que la expresión del ácido nucleico está influida o regulada por un "elemento de control de la expresión", denominado en el presente documento "módulo de expresión". La expresión "elemento de control de la expresión" se refiere a uno o más elementos de secuencia de ácido nucleico que regulan o influyen en la expresión de una secuencia de ácido nucleico a la que está unida operativamente. Un elemento de control de la expresión puede incluir, según corresponda, promotores, potenciadores, terminadores de la transcripción, silenciadores de genes, un codón de inicio (por ejemplo, ATG) delante de un gen que codifica una proteína, etc.

Un elemento de control de la expresión unido operativamente a una secuencia de ácido nucleico controla la transcripción y, según corresponda, la traducción de la secuencia de ácido nucleico. La expresión "unido operativamente" se refiere a una yuxtaposición en la que los componentes a los que se hace referencia están en una

relación que les permite funcionar de la manera prevista. Normalmente, los elementos de control de la expresión se yuxtaponen en los extremos 5' o 3' de los genes, pero también pueden ser intrónicos.

Los elementos de control de la expresión incluyen elementos que activan la transcripción de manera constitutiva, que son inducibles (es decir, requieren una señal externa o estímulos para la activación), o desreprimibles (es decir, requieren una señal para desactivar la transcripción; cuando la señal ya no está presente, la transcripción se activa o "desreprime"). También se incluyen en los módulos de expresión de la invención elementos de control suficientes para hacer que la expresión génica sea controlable para tipos de células o tejidos específicos (es decir, elementos de control específicos de tejido). Por lo general, estos elementos se encuentran cadena arriba o cadena abajo (es decir, 5' y 3') de la secuencia codificante. Los promotores generalmente se colocan 5' de la secuencia de codificación. Los promotores, producidos mediante técnicas de ADN recombinante o sintéticas, pueden usarse para proporcionar la transcripción de los polinucleótidos de la invención. Un "promotor" típicamente significa un elemento de secuencia mínimo suficiente para dirigir la transcripción.

Los ácidos nucleicos pueden insertarse en un plásmido para su transformación en una célula huésped y para su posterior expresión y/o manipulación genética. Un plásmido es un ácido nucleico que se puede propagar de forma estable en una célula huésped; los plásmidos pueden contener opcionalmente elementos de control de la expresión para dirigir la expresión del ácido nucleico. Para los fines de esta descripción, un vector es sinónimo de un plásmido. Los plásmidos y los vectores contienen generalmente al menos un origen de la replicación para la propagación en una célula y un promotor. Los plásmidos y los vectores también pueden incluir un elemento de control de la expresión para la expresión en una célula huésped y, por lo tanto, son útiles para la expresión y/o la manipulación genética de ácidos nucleicos que codifican secuencias peptídicas, que expresan secuencias peptídicas en células huésped y organismos. (por ejemplo, un sujeto que necesita tratamiento), o que producen secuencias peptídicas, por ejemplo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "transgén" significa un polinucleótido que se ha introducido en una célula u organismo de modo artificial. Por ejemplo, en una célula que contiene un transgén, el transgén ha sido introducido por manipulación genética o "transformación" de la célula. Una célula o progenie de la misma en la que se ha introducido el transgén se denomina "célula transformada" o "transformante". Normalmente, el transgén se incluye en la progenie del transformante o se convierte en parte del organismo que se desarrolla a partir de la célula. Los transgenes pueden insertarse en el ADN cromosómico o mantenerse como un plásmido autorreplicante, YAC, minicromosoma o similar.

Los promotores de sistemas bacterianos incluyen T7 y promotores inducibles, tales como pL del bacteriófago λ , plac, ptrp, ptac (promotor híbrido ptrp-lac) y promotores sensibles a tetraciclina. Los promotores de sistemas de células de insectos incluyen promotores constitutivos o inducibles (por ejemplo, ecdisona). Los promotores constitutivos de células de mamífero incluyen SV40, RSV, virus del papiloma bovino (BPV) y otros promotores de virus, o promotores inducibles derivados del genoma de células de mamífero, por ejemplo, promotor de metalotioneína IIA; promotor de choque térmico) o de virus de mamíferos (por ejemplo, el promotor tardío de adenovirus; la repetición terminal larga del virus del tumor mamario de ratón inducible). Como alternativa, un genoma retroviral puede modificarse genéticamente para introducir y dirigir la expresión de una secuencia peptídica en células huésped apropiadas.

Puesto que los métodos y usos descritos en este documento incluyen el transporte *in vivo*, los sistemas de expresión incluyen además vectores diseñados para un uso *in vivo*. Los ejemplos particulares no limitantes incluyen vectores adenovirales (patentes de EE. UU. n.ºs 5.700.470 y 5.731.172), vectores adenoasociados (patente de EE. UU. n.º 5.604.090), vectores del virus del herpes simplex (patente de EE. UU. n.º 5.501.979), vectores retrovirales (patentes de EE. UU. n.ºs 5.624.820, 5.693.508 y 5.674.703), vectores de BPV (patente de EE. UU. n.º 5.719.054), vectores de CMV (patente de EE. UU. n.º 5.561.063) y parvovirus, rotavirus, virus de Norwalk y vectores lentivirales (ver, por ejemplo, patente de EE. UU. n.º 6.013.516). Los vectores incluyen aquellos que transportan genes a las células del tracto intestinal, incluidas las células madre (Croyle *et al.*, Gene Ther., 5:645 (1998)); S.J. Henning, Adv. Drug Deliv. Rev., 17:341 (1997), patentes de EE. UU. n.ºs 5.821.235 y 6.110.456). Muchos de estos vectores han sido aprobados para estudios en humanos.

Los vectores de levadura incluyen promotores constitutivos e inducibles (ver, por ejemplo, Ausubel *et al.*, en: Current Protocols in Molecular Biology, vol. 2, cap. 13, ed., Greene Publish. Assoc. & Wiley Interscience, 1988; Grant *et al.*, Methods in Enzymology, 153:516 (1987), eds. Wu y Grossman; Bitter, Methods in Enzymology, 152:673 (1987), eds. Berger y Kimmel, Acad. Prensa, Nueva York; y Strathern *et al.*, The Molecular Biology of the Yeast *Saccharomyces*, (1982), eds. Cold Spring Harbor Press, vols. I y II). Se puede utilizar un promotor de levadura constitutivo, tal como ADH o LEU2, o un promotor inducible, tal como GAL (R. Rothstein en: DNA Cloning. A Practical Approach, vol. 11, cap. 3, ed. D. M. Glover, IRL Press, Washington, DC, 1986). Los vectores que facilitan la integración de secuencias de ácidos nucleicos extraños en un cromosoma de levadura, por ejemplo, mediante recombinación homóloga, son conocidos en la técnica. Los cromosomas artificiales de levadura (YAC) se usan típicamente cuando los polinucleótidos insertados son demasiado grandes para vectores más convencionales (por ejemplo, mayores de aproximadamente 12 Kb).

Los vectores de expresión también pueden contener un marcador seleccionable que confiere resistencia a una presión selectiva o un marcador identificable (por ejemplo, beta-galactosidasa), lo que permite seleccionar, cultivar y expandir las células que tienen el vector. Como alternativa, un marcador seleccionable puede estar en un segundo vector que

se cotransfecta en una célula huésped con un primer vector que contiene un ácido nucleico que codifica una secuencia peptídica. Los sistemas de selección incluyen, entre otros, el gen de la timidina quinasa del virus del herpes simplex (Wigler *et al.*, Cell, 11:223 (1977)), gen de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (Szybalska *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 48:2026 (1962))) y genes de adenina fosforribosiltransferasa (Lowy *et al.*, Cell, 22:817 (1980)) que pueden emplearse en células tk-, hgprt- o aprt-, respectivamente. Además, la resistencia a los antimetabolitos se puede utilizar como base de selección para *dhfr*, que confiere resistencia al metotrexato (O'Hare *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 1527 (1981)); el gen *gpt*, que confiere resistencia al ácido micofenólico (Mulligan *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78:2072 (1981)); el gen *neomicina*, que confiere resistencia al aminoglucósido G-418 (Colberre-Garapin *et al.*, J. Mol. Biol., 150:1 (1981)); *puromicina*; y el gen *higromicina*, que confiere resistencia a la higromicina (Santerre *et al.*, Gene, 30:147 (1984)). Otros genes seleccionables incluyen *trpB*, que permite que las células utilicen indol en lugar de triptófano; *hisD*, que permite que las células utilicen histinol en lugar de histidina (Hartman *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:8047 (1988)); y ODC (ornitina descarboxilasa), que confiere resistencia al inhibidor de la ornitina descarboxilasa, 2-(difluorometil)-DL-ornitina, DFMO (McConlogue (1987), en: Current Communications in Molecular Biology, Cold Spring Harbor Laboratory).

En este documento se proporcionan células transformadas (*in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*) y células huésped que producen una variante o fusión de FGF19 y/o FGF21 como se establece en el presente documento, en las que la expresión de la variante o fusión de FGF19 y/o FGF21 es conferida por un ácido nucleico que codifica la variante o fusión de FGF19 y/o FGF21. Las células huésped y transformadas que expresan las secuencias peptídicas de la invención normalmente incluyen un ácido nucleico que codifica la secuencia peptídica de la invención. Una célula huésped o transformada puede ser una célula procariota o una célula eucariota. En algunos casos, la célula eucariota es una célula de levadura o de mamífero (por ejemplo, humano, primate, etc.).

Tal como se usa en el presente documento, una célula "transformada" o "huésped" es una célula en la que se introduce un ácido nucleico que puede propagarse y/o transcribirse para la expresión de una secuencia peptídica codificada. El término también incluye cualquier progenie o subclones de la célula huésped.

Las células huésped y transformadas incluyen, pero no se limitan a microorganismos, tales como bacterias y levaduras; y células vegetales, de insecto y de mamífero; por ejemplo, bacterias transformadas con vectores de expresión de ácido nucleico de bacteriófago, ácido nucleico de plásmido o ácido nucleico de cósmido recombinantes; levadura transformada con vectores de expresión de levadura recombinantes; sistemas de células vegetales infectadas con vectores de expresión de virus recombinantes (por ejemplo, virus del mosaico de la coliflor, CaMV; virus del mosaico del tabaco, TMV) o transformadas con vectores de expresión de plásmidos recombinantes (por ejemplo, plásmido Ti); sistemas de células de insecto infectadas con vectores de expresión de virus recombinantes (por ejemplo, baculovirus); y sistemas de células animales infectadas con vectores de expresión de virus recombinantes (por ejemplo, retrovirus, adenovirus, virus vaccinia), o sistemas de células animales transformadas diseñadas para la propagación o la expresión transitoria o estable.

Para los usos y métodos de la terapia génica, una célula transformada puede estar en un sujeto. Una célula en un sujeto puede transformarse con un ácido nucleico que codifica una secuencia peptídica de la invención como se establece en este documento *in vivo*. Como alternativa, una célula puede transformarse *in vitro* con un transgén o polinucleótido, y luego trasplantarse a un tejido del sujeto para efectuar el tratamiento. Como alternativa, un aislado celular primario o una línea celular establecida se puede transformar con un transgén o polinucleótido que codifica una variante de FGF19 y/o FGF21 o una fusión/secuencia quimérica (o variante) del mismo, tal como una secuencia peptídica quimérica que incluye la totalidad o una porción de FGF19, o que incluye la totalidad o una porción de FGF21, y luego opcionalmente trasplantarse a un tejido de un sujeto.

Las células diana no limitantes para la expresión de secuencias peptídicas, particularmente para la expresión *in vivo*, incluyen células del páncreas (células de los islotes), células musculares, células mucosas y células endocrinas. Tales células endocrinas pueden proporcionar la producción inducible (secreción) de una variante de FGF19 y/o FGF21, o una fusión/secuencia quimérica (o variante) de los mismos, tal como una secuencia peptídica quimérica que incluye la totalidad o una porción de FGF19, o que incluye la totalidad o una porción de FGF21. Las células adicionales para transformar incluyen células madre u otras células multipotentes o pluripotentes, por ejemplo, células progenitoras que se diferencian en varias células pancreáticas (células de los islotes), células musculares, células mucosas y células endocrinas. La transformación de células madre proporciona una expresión a más largo plazo de las secuencias peptídicas de la invención.

Tal como se usa en este documento, el término "cultivado", cuando se usa en referencia a una célula, significa que la célula se cultiva *in vitro*. Un ejemplo particular de una célula de este tipo es una célula aislada de un sujeto y cultivada o adaptada para crecer en un cultivo tisular. Otro ejemplo es una célula manipulada genéticamente *in vitro*, y trasplantada de nuevo en el mismo sujeto o en un sujeto diferente.

El término "aislado", cuando se usa en referencia a una célula, significa una célula que está separada del entorno en que aparece *in vivo*. Las células "cultivadas" y "aisladas" pueden ser manipuladas por la mano humana, tales como células transformadas genéticamente. Estos términos incluyen cualquier progenie de las células, incluidas las células de progenie que pueden no ser idénticas a la célula parental debido a mutaciones que se producen durante la división celular. Los términos no incluyen a un ser humano completo.

Los ácidos nucleicos que codifican las secuencias peptídicas de la invención pueden introducirse para una expresión estable en células de un organismo completo. Dichos organismos, incluidos los animales transgénicos no humanos, son útiles para estudiar el efecto de la expresión de péptidos en un animal completo y el beneficio terapéutico. Por ejemplo, tal como se describe en el presente documento, la producción de una variante de FGF19 y/o FGF21 o una fusión/secuencia quimérica (o variante) de los mismos, tal como una secuencia peptídica quimérica que incluye la totalidad o una porción de FGF19, o que incluye la totalidad o una porción de FGF21 como se establece en este documento, en ratones moduló la homeostasis de los ácidos biliares.

Las razas de ratones que desarrollan o son susceptibles de desarrollar una enfermedad en particular (por ejemplo, diabetes, trastornos degenerativos, cáncer, etc.) también son útiles para introducir proteínas terapéuticas como se describe en el presente documento para estudiar el efecto de la expresión de proteínas terapéuticas en el ratón susceptible a la enfermedad. Los modelos animales transgénicos y genéticos que son susceptibles a enfermedades o condiciones fisiológicas particulares, tales como los ratones diabéticos inducidos por estreptozotocina (STZ), son dianas apropiadas para expresar variantes de FGF19 y/o FGF21, fusiones/secuencias quiméricas (o variantes) de los mismos, tales como una secuencia peptídica quimérica que incluye la totalidad o una porción de FGF19, o que incluye la totalidad o una porción de FGF21, como se establece en el presente documento. Por lo tanto, según la invención, se proporcionan animales transgénicos no humanos que producen una variante de FGF19 y/o FGF21, o una fusión/secuencia quimérica (o variante) de los mismos, tales como una secuencia peptídica quimérica que incluye la totalidad o una porción de FGF19, o que incluye la totalidad o una porción de FGF21, cuya producción no se produce naturalmente en el animal sino que se confiere por un transgén presente en las células somáticas o germinales del animal.

La expresión "animal transgénico" se refiere a un animal cuyas células somáticas o de la línea germinal portan información genética recibida, directa o indirectamente, mediante manipulación genética deliberada a nivel subcelular, tal como por microinyección o infección con un virus recombinante. El término "transgénico" incluye además células o tejidos (es decir, "célula transgénica", "tejido transgénico") obtenidos de un animal transgénico manipulado genéticamente como se describe en este documento. En el presente contexto, un "animal transgénico" no incluye animales producidos por cruzamiento clásico o fertilización *in vitro*, sino que denota animales en los que una o más células reciben una molécula de ácido nucleico. Los animales transgénicos de la invención pueden ser heterocigotos u homocigotos con respecto al transgén. Los métodos para producir animales transgénicos, incluidos ratones, ovejas, cerdos y ranas, son bien conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, las patentes de EE. UU. n.ºs 5.721.367, 5.695.977, 5.650.298, y 5.614.396) y, como tales, se incluyen adicionalmente.

Las secuencias peptídicas, los ácidos nucleicos que codifican secuencias peptídicas, los vectores y las células huésped transformadas que expresan secuencias peptídicas incluyen formas aisladas y purificadas. El término "aislado", cuando se usa como modificador de una composición de la invención, significa que la composición está separada, sustancialmente por completo o al menos en parte, de uno o más componentes en un entorno. Generalmente, las composiciones que existen en la naturaleza, cuando están aisladas, están sustancialmente libres de uno o más materiales con los que normalmente se asocian en la naturaleza, por ejemplo, una o más proteínas, ácidos nucleicos, lípidos, carbohidratos o membranas celulares. El término "aislado" no excluye formas físicas alternativas de la composición, tales como variantes, modificaciones o formas derivatizadas, fusiones y quimeras, multímeros/oligómeros, etc., o formas expresadas en células huésped. El término "aislado" tampoco excluye las formas (por ejemplo, composiciones farmacéuticas, composiciones combinadas, etc.) en el que hay combinaciones en su interior que hayan sido producidas por la mano humana.

Una composición "aislada" también se puede "purificar" cuando está libre de algunos, de un número sustancial, o de la mayoría o la totalidad de uno o más materiales, tales como un contaminante o una sustancia o material no deseado. Las secuencias peptídicas de la invención generalmente no se conocen ni se cree que existan en la naturaleza. Sin embargo, para una composición que existe en la naturaleza, una composición aislada generalmente estará libre de algunos, de un número sustancial, o de la mayoría o la totalidad de los demás materiales con los que normalmente se asocia en la naturaleza. Así, una secuencia peptídica aislada que también se presenta en la naturaleza no incluye polipéptidos o polinucleótidos presentes entre millones de otras secuencias, tales como proteínas de una biblioteca de proteínas o ácidos nucleicos en una biblioteca genómica o de ADNc, por ejemplo. Una composición "purificada" incluye combinaciones con una o más moléculas inactivas o activas; por ejemplo, una secuencia peptídica de la invención combinada con otro fármaco o agente, tal como por ejemplo un fármaco hipoglucemiante o agente terapéutico.

Tal como se usa en el presente documento, el término "recombinante", cuando se usa como modificador de secuencias peptídicas, ácidos nucleicos que codifican secuencias peptídicas, etc., significa que las composiciones han sido manipuladas (es decir, diseñadas) de una manera que generalmente no aparece en la naturaleza (por ejemplo, *in vitro*). Un ejemplo particular de un péptido recombinante sería cuando una secuencia peptídica de la invención es expresada por una célula transfectada con un ácido nucleico que codifica la secuencia peptídica. Un ejemplo particular de un ácido nucleico recombinante sería cuando un ácido nucleico (por ejemplo, genómico o ADNc) que codifica una secuencia peptídica se clona en un plásmido, con o sin regiones 5', 3' o de intrones normalmente contiguas al gen dentro del genoma del organismo. Otro ejemplo de un péptido o ácido nucleico recombinante es una secuencia híbrida o de fusión, tal como una secuencia peptídica quimérica que comprende una porción de FGF19 y una porción de FGF21.

En el presente documento se proporcionan composiciones y mezclas de secuencias peptídicas de la invención, incluidas subsecuencias, variantes y formas modificadas de los ejemplos presentados de secuencias peptídicas

(incluidas las fusiones y quimeras FGF19/FGF21 enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias). En una realización, una mezcla incluye una o más secuencias peptídicas y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra realización, una mezcla incluye una o más secuencias peptídicas y un fármaco o agente terapéutico adjunto, tal como un fármaco o agente terapéutico modulador de la homeostasis de ácidos biliares o agente antidiabético, o hipoglucemiante o terapéutico. También se proporcionan combinaciones, tales como una o más secuencias de péptidos en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, con uno o más de un modulador de la homeostasis de ácidos biliares o un tratamiento para un trastorno relacionado o asociado con ácidos biliares, o un fármaco antidiabético o reductor de glucosa o terapéutico. Tales combinaciones de la secuencia peptídica de la invención con otro fármaco o agente, tal como un fármaco o agente terapéutico que modula la homeostasis de los ácidos biliares o que trata un trastorno asociado o relacionado con el ácido, o un fármaco o agente terapéutico para reducir la glucosa, son útiles según los métodos y usos de la invención, por ejemplo, para el tratamiento de un sujeto.

Las combinaciones también incluyen la incorporación de secuencias peptídicas o ácidos nucleicos de la invención en partículas o sustancias poliméricas, tales como poliésteres, carbohidratos, ácidos de poliamina, hidrogel, polivinilpirrolidona, etileno-acetato de vinilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, sulfato de protamina o copolímeros de lactida/glicolida, copolímeros de polilactida/glicolida o copolímeros de etileno-acetato de vinilo; atrapamiento en microcápsulas preparadas por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, mediante el uso de microcápsulas de gelatina o hidroximetilcelulosa, o microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente; incorporación en sistemas de dispersión y administración de fármacos coloidales, tales como complejos de macromoléculas, nanocápsulas, microesferas, esferas y sistemas basados en lípidos (por ejemplo, grupos acilo N-graso, tales como N-lauróilo, N-oleóilo, aminas grasas, tales como dodecilamina, oleoilamina, etc., ver la patente de EE. UU. n.º 6.638.513), incluyendo emulsiones de aceite en agua, micelas, micelas mixtas y liposomas, por ejemplo.

Los péptidos descritos en este documento, incluidas las subsecuencias, variantes y formas modificadas de los ejemplos presentados de secuencias peptídicas (incluidas las variantes y subsecuencias de FGF19 y FGF21 enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias, y las fusiones y quimeras de FGF19/FGF21 enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias) como se establece en el presente documento se pueden utilizar para modular el metabolismo de la glucosa y facilitar el transporte de la glucosa desde la sangre hasta órganos metabólicos clave, tales como el músculo, el hígado y la grasa. Dichas secuencias peptídicas se pueden producir en cantidades suficientes o eficaces para restaurar la tolerancia a la glucosa y/o para mejorar o proporcionar una homeostasis normal de la glucosa.

Tal como se describe en el presente documento, la administración de diversas variantes de FGF19 y/FGF21 y secuencias de péptidos de fusión a ratones moduló con éxito la homeostasis de los ácidos biliares. Además, en contraste con FGF19, ciertas secuencias peptídicas no estimularon ni indujeron la formación de CHC o la tumorigénesis en ratones. Por lo tanto, la administración de los péptidos de la invención y otros péptidos descritos en el presente documento, incluidas las subsecuencias, variantes y formas modificadas de los ejemplos presentados de secuencias peptídicas (incluidas las variantes y subsecuencias de FGF19 y FGF21 enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias, y las fusiones de FGF19/FGF21 y quimeras enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias), a un animal, ya sea por métodos *ex vivo* o *in vivo* directos o indirectos (por ejemplo, administrando la variante o el péptido de fusión, un ácido nucleico que codifica la variante o el péptido de fusión, o una célula transformada o un vector de terapia génica que expresa la variante o el péptido de fusión), se puede usar para tratar diversos trastornos, como trastornos relacionados o asociados con los ácidos biliares.

En consecuencia, la invención incluye métodos y usos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* (por ejemplo, sobre un sujeto o dentro de un sujeto). Dichos métodos y usos se pueden practicar con cualquiera de las secuencias peptídicas de la invención expuestas en este documento.

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que tiene, o está en riesgo de tener, un trastorno. En diversas realizaciones, un método incluye administrar una secuencia peptídica, tal como una variante, fusión o quimera de FGF19 o FGF21 descrita en el presente documento (ver, por ejemplo, tablas 1-10), o una subsecuencia, una variante o forma modificada de una variante, fusión o quimera de FGF19 o FGF21 descrita en este documento (ver, por ejemplo, las tablas 1-10 y el listado de secuencias), a un sujeto en una cantidad eficaz para tratar el trastorno.

Los ejemplos de trastornos tratables, prevenibles y similar con los péptidos de la invención, y los métodos y usos, incluyen trastornos asociados o relacionados con los ácidos biliares. Los ejemplos no limitantes de enfermedades y trastornos incluyen: síndrome metabólico; un trastorno relacionado con los lípidos o la glucosa; metabolismo del colesterol o triglicéridos; diabetes de tipo 2; colestasis, incluidas, por ejemplo, enfermedades de colestasis intrahepática (por ejemplo, CBP, PFIC, PSC, PIC, colestasis neonatal y colestasis inducida por fármacos) (por ejemplo, estrógeno)), y enfermedades de colestasis extrahepática (por ejemplo, compresión del conducto biliar por tumor, bloqueo del conducto biliar por cálculos biliares); malabsorción de ácidos biliares y otros trastornos que implican el intestino delgado distal, incluida la resección ileal, enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), trastornos que alteran la absorción de ácidos biliares no caracterizados (idiopáticos) que conducen a diarrea (por ejemplo, BAD) y síntomas gastrointestinales, y cánceres gastrointestinales, hepáticos y/o biliares (por ejemplo, cáncer de colon y cáncer hepatocelular); y/o anomalías en la síntesis de ácidos biliares, como las que contribuyen a NASH, cirrosis e hipertensión portal. Para el tratamiento, las secuencias peptídicas de la invención pueden administrarse a sujetos que necesitan la modulación de la homeostasis de los ácidos biliares o que tienen un trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares. Las secuencias peptídicas de la invención también

pueden ser útiles en otros trastornos relacionados con la hiperglucemia, que incluyen daño renal (por ejemplo, daño en los túbulos o nefropatía), degeneración hepática, daño ocular (por ejemplo, retinopatía diabética o cataratas) y trastornos del pie diabético; dislipidemias y sus secuelas, tales como, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, trastornos cerebrovasculares y similares.

Otras afecciones que pueden estar asociadas con el síndrome metabólico, tales como la obesidad y la masa corporal elevada (incluidas las afecciones comórbidas de las mismas, tales como, entre otras, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y el síndrome del ovario poliquístico (SOP)), y también incluyen trombosis, estados hipercoagulables y protrombóticos (arterial y venoso), hipertensión (incluida la hipertensión portal [definida como un gradiente de presión venoso hepático (GPVH) mayor de 5 mm Hg], enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca; trastornos o afecciones en los que intervienen reacciones inflamatorias, incluida la aterosclerosis, enfermedades intestinales inflamatorias crónicas (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), asma, lupus eritematoso, artritis u otros trastornos reumáticos inflamatorios; trastornos del ciclo celular o procesos de diferenciación celular, tales como tumores de células adiposas, carcinomas lipomatosos que incluyen, por ejemplo, liposarcomas, tumores sólidos y neoplasmas; enfermedades neurodegenerativas y/o trastornos desmielinizantes de los sistemas nerviosos central y periférico y/o enfermedades neurológicas que implican procesos neuroinflamatorios y/u otras neuropatías periféricas, incluyendo enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, leucoencefalopatía multifocal progresiva y síndrome de Guillain-Barré; trastornos de la piel y dermatológicos y/o trastornos de los procesos de cicatrización de heridas, incluidas las dermatosis eritematoescamosas; y otros trastornos, tales como síndrome X, osteoartritis y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "trastorno asociado o relacionado con ácidos biliares", cuando se usa en referencia a una afección de un sujeto, significa un nivel anómalo transitorio o crónico de un ácido biliar (uno o más ácidos biliares) presente en el sujeto. La afección puede ser causada por la inhibición, reducción o retraso en la síntesis, el metabolismo o la absorción de ácidos biliares, de modo que el sujeto presenta un nivel de ácidos biliares que normalmente no se encuentra en sujetos normales.

En el presente documento se describen métodos para prevenir (por ejemplo, en sujetos predispuestos a tener un trastorno o trastornos en particular), retrasar, ralentizar o inhibir la progresión, el inicio o el tratamiento (por ejemplo, mejorar) de un trastorno asociado o relacionado con los ácidos biliares con relación a un sujeto de edad, sexo, raza, etc., comparable. Por lo tanto, en varios casos, un método de la invención, por ejemplo, para modular la homeostasis de los ácidos biliares o tratar un trastorno asociado o relacionado con los ácidos biliares incluye poner en contacto o administrar un péptido de la invención como se establece en el presente documento. (por ejemplo, una variante o fusión de FGF19 y/o FGF21 como se establece en las tablas 1-10 o el listado de secuencias, por ejemplo) en una cantidad eficaz para modular la homeostasis de los ácidos biliares o tratar un trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares.

Además, en el presente documento se describen métodos para prevenir (por ejemplo, en sujetos predispuestos a tener un trastorno o trastornos en particular), ralentizar o inhibir la progresión, retrasar la aparición o tratar niveles indeseables o niveles anormalmente bajos de ácidos biliares, todos los cuales, solos o en combinación, puede conducir, por ejemplo, a un trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares. Dichos trastornos pueden deberse, por ejemplo, a la predisposición genética o a la dieta, por ejemplo.

El término "sujeto" se refiere a un animal. Normalmente, el animal es un mamífero que se beneficiaría del tratamiento con una secuencia peptídica de la invención. Los ejemplos particulares incluyen primates (por ejemplo, seres humanos), perros, gatos, caballos, vacas, cerdos y ovejas.

Los sujetos incluyen aquellos que tienen un trastorno, por ejemplo, un trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares, tal como el síndrome metabólico; un trastorno relacionado con los lípidos o la glucosa; metabolismo del colesterol o triglicéridos; diabetes de tipo 2; colestasis, incluyendo, por ejemplo, enfermedades de colestasis intrahepática (por ejemplo, CBP, PFIC, PSC, PIC, colestasis neonatal y colestasis inducida por fármacos (por ejemplo, estrógeno)) y enfermedades de colestasis extrahepática (por ejemplo, compresión del conducto biliar por tumor, bloqueo del conducto biliar por cálculos biliares); malabsorción de ácidos biliares y otros trastornos que implican el intestino delgado distal, incluida la resección ileal, enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), trastornos que alteran la absorción de ácidos biliares no caracterizados (idiopáticos)) que conducen a diarrea (por ejemplo, BAD) y síntomas gastrointestinales, y cánceres gastrointestinales, hepáticos y/o biliares (por ejemplo, cáncer de colon y cáncer hepatocelular); y/o anomalías en la síntesis de ácidos biliares, como las que contribuyen a NASH, cirrosis e hipertensión portal; o sujetos que no tienen un trastorno, pero pueden estar en riesgo de desarrollar el trastorno. Los sujetos en riesgo de desarrollar un trastorno asociado o relacionado con los ácidos biliares incluyen, por ejemplo, aquellos cuya dieta puede contribuir al desarrollo del síndrome metabólico o agudo; un trastorno relacionado con los lípidos o la glucosa; metabolismo del colesterol o triglicéridos; diabetes de tipo 2; colestasis, incluidas, por ejemplo, enfermedades de colestasis intrahepática (por ejemplo, CBP, PFIC, PSC, PIC, colestasis neonatal y colestasis inducida por fármacos (por ejemplo, estrógeno)), y enfermedades de colestasis extrahepática (por ejemplo, compresión del conducto biliar por tumor, bloqueo del conducto biliar por cálculos biliares); malabsorción de ácidos biliares y otros trastornos que implican el intestino delgado distal, incluida la resección ileal, enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), trastornos que alteran la absorción de ácidos biliares no caracterizados (idiopáticos)) que conducen a diarrea (por ejemplo, BAD) y síntomas

gastrointestinales, y cánceres gastrointestinales, hepáticos y/o biliares (por ejemplo, cáncer de colon y cáncer hepatocelular); y/o anomalías en la síntesis de ácidos biliares, como las que contribuyen a NASH, cirrosis e hipertensión portal; así como aquellos que pueden tener antecedentes familiares o predisposición genética al desarrollo de un trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares, tales como el síndrome metabólico; un trastorno relacionado con los lípidos o la glucosa; metabolismo del colesterol o triglicéridos; diabetes de tipo 2; colestasis, incluidas, por ejemplo, enfermedades de colestasis intrahepática (por ejemplo, CBP, PFIC, PSC, PIC, colestasis neonatal y colestasis inducida por fármacos) (por ejemplo, estrógeno)), y enfermedades de colestasis extrahepática (por ejemplo, compresión del conducto biliar por tumor, bloqueo del conducto biliar por cálculos biliares); malabsorción de ácidos biliares y otros trastornos que implican el intestino delgado distal, incluida la resección ileal, enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), trastornos que alteran la absorción de ácidos biliares no caracterizados (idiopáticos)) que conducen a diarrea (por ejemplo, BAD) y síntomas gastrointestinales, y cánceres gastrointestinales, hepáticos y/o biliares (por ejemplo, cáncer de colon y cáncer hepatocelular); y/o anomalías en la síntesis de ácidos biliares, como las que contribuyen a NASH, cirrosis e hipertensión portal.

Tal como se describe en este documento, los métodos de tratamiento incluyen poner en contacto o administrar un péptido de la invención como se establece en este documento (u otra variante o fusión de FGF19 y/o FGF21 como se establece en las tablas 1-10 o el listado de secuencias, por ejemplo) en una cantidad eficaz para lograr un resultado deseado en un sujeto. Un tratamiento que produce un resultado deseado incluye disminuir, reducir o prevenir la gravedad o la frecuencia de uno o más síntomas de la afección en el sujeto, por ejemplo, una mejora en la afección del sujeto o un "efecto beneficioso" o "efecto terapéutico". Por lo tanto, el tratamiento puede disminuir, reducir o prevenir la gravedad o la frecuencia de uno o más síntomas del trastorno, estabilizar o inhibir la progresión o el empeoramiento del trastorno y, en algunos casos, revertir el trastorno transitoriamente (por ejemplo, durante 1-6, 6-12, o 12-24 horas), a medio plazo (por ejemplo, 1-6, 6-12, 12-24 o 24-48 días) o a largo plazo (por ejemplo, durante 1-6, 6-12, 12-24, 24-48 semanas o más de 24-48 semanas). Así, en el caso de un trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares, tal como el síndrome metabólico; un trastorno relacionado con los lípidos o la glucosa; metabolismo del colesterol o triglicéridos; diabetes de tipo 2; colestasis, incluidas, por ejemplo, enfermedades de colestasis intrahepática (por ejemplo, CBP, PFIC, PSC, PIC, colestasis neonatal y colestasis inducida por fármacos (por ejemplo, estrógeno)) y enfermedades de colestasis extrahepática (por ejemplo, compresión del conducto biliar por un tumor, bloqueo del conducto biliar por cálculos biliares); malabsorción de ácidos biliares y otros trastornos que implican el intestino delgado distal, incluida la resección ileal, enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), trastornos que alteran la absorción de ácidos biliares no caracterizados (idiopáticos)) que conducen a diarrea (por ejemplo, BAD) y síntomas gastrointestinales, y cánceres gastrointestinales, hepáticos y/o biliares (por ejemplo, cáncer de colon y cáncer hepatocelular); y/o anomalías en la síntesis de ácidos biliares, como las que contribuyen a NASH, cirrosis e hipertensión portal; por ejemplo, el tratamiento puede disminuir o reducir uno o más síntomas o efectos del trastorno asociado o relacionado con los ácidos biliares.

Una "cantidad eficaz" o una "cantidad suficiente" para usar y/o tratar a un sujeto se refiere a una cantidad que proporciona, en dosis únicas o múltiples, sola o en combinación con una o más composiciones (agentes terapéuticos, tales como un fármaco o un tratamiento para la hiperglucemia), tratamientos, protocolos o agentes de regímenes terapéuticos, una respuesta detectable de cualquier duración (transitoria, a medio o largo plazo), un resultado deseado o un beneficio objetivo o subjetivo para un sujeto de cualquier grado mensurable o detectable o durante cualquier duración de tiempo (por ejemplo, durante horas, días, meses, años o curado). Dichas cantidades típicamente son eficaces para mejorar un trastorno, o uno, múltiples o todos los síntomas adversos, consecuencias o complicaciones del trastorno, en una medida mensurable, aunque la reducción o la inhibición de la progresión o el empeoramiento del trastorno se considera un resultado satisfactorio.

Tal como se usa en el presente documento, el término "mejorar" significa una mejora en el trastorno del sujeto, una reducción en la gravedad del trastorno o una inhibición de la progresión o empeoramiento del trastorno. (por ejemplo, estabilizar el trastorno). En el caso de un trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares (por ejemplo, síndrome metabólico; un trastorno relacionado con los lípidos o la glucosa; metabolismo del colesterol o triglicéridos; diabetes de tipo 2; colestasis, incluidas, por ejemplo, enfermedades de colestasis intrahepática (por ejemplo, CBP, PFIC, PSC, PIC, colestasis neonatal y colestasis inducida por fármacos (por ejemplo, estrógeno)) y enfermedades de colestasis extrahepática (por ejemplo, compresión del conducto biliar por un tumor, bloqueo del conducto biliar por cálculos biliares); malabsorción de ácidos biliares y otros trastornos que implican el intestino delgado distal, incluida la resección ileal, enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), trastornos que alteran la absorción de ácidos biliares no caracterizados (idiopáticos)) que conducen a diarrea (por ejemplo, BAD) y síntomas gastrointestinales, y cánceres gastrointestinales, hepáticos y/o biliares (por ejemplo, cáncer de colon y cáncer hepatocelular); y/o anomalías en la síntesis de ácidos biliares, como las que contribuyen a NASH, cirrosis e hipertensión portal; por ejemplo, una mejora puede ser una disminución o reducción de uno o más síntomas o efectos del trastorno.

Por lo tanto, un beneficio o mejora terapéutico no necesita ser la ablación completa de cualquiera, la mayoría o todos los síntomas, complicaciones, consecuencias o causas subyacentes asociadas con el trastorno o la enfermedad. Por lo tanto, se logra un resultado satisfactorio cuando hay una mejora incremental transitoria, a mediano o largo plazo, en la afección de un sujeto, o una reducción parcial en la aparición, frecuencia, gravedad, progresión o duración, o inhibición o reversión, de uno o más síntomas adversos asociados o complicaciones o consecuencias o causas

subyacentes, empeoramiento o progresión (por ejemplo, estabilización de uno o más síntomas o complicaciones de la afección, trastorno o enfermedad), del trastorno o enfermedad, durante un período de tiempo (horas, días, semanas, meses, etc.).

Por lo tanto, en el caso de un trastorno tratable con una secuencia peptídica de la invención, la cantidad de péptido suficiente para mejorar un trastorno dependerá del tipo, la gravedad y la extensión o duración del trastorno, el efecto terapéutico o el resultado deseado, y puede determinarse fácilmente por los expertos en la materia. Las cantidades apropiadas también dependerán del sujeto individual (por ejemplo, la biodisponibilidad dentro del sujeto, el sexo, la edad, etc.). Por ejemplo, un restablecimiento transitorio o parcial de la homeostasis normal de los ácidos biliares en un sujeto puede reducir la cantidad de dosificación o la frecuencia de un fármaco usado para tratar el síndrome metabólico; un trastorno relacionado con los lípidos o la glucosa; metabolismo del colesterol o triglicéridos; diabetes de tipo 2; colestasis, incluyendo, por ejemplo, enfermedades de colestasis intrahepática (por ejemplo, CBP, PFIC, PSC, PIC, colestasis neonatal y colestasis inducida por fármacos (por ejemplo, estrógeno)) y enfermedades de colestasis extrahepática (por ejemplo, compresión del conducto biliar por tumor, bloqueo del conducto biliar por cálculos biliares); malabsorción de ácidos biliares y otros trastornos que implican el intestino delgado distal, incluida la resección ileal, enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), trastornos que alteran la absorción de ácidos biliares no caracterizados (idiopáticos) que conducen a diarrea (por ejemplo, BAD) y síntomas gastrointestinales, y cánceres gastrointestinales, hepáticos y/o biliares (por ejemplo, cáncer de colon y cáncer hepatocelular); y/o anomalías en la síntesis de ácidos biliares, como las que contribuyen a NASH, cirrosis e hipertensión portal; a pesar de que no haya conseguido en una completa ausencia de tratamiento. Se puede determinar una cantidad eficaz, por ejemplo, midiendo uno o más efectos fisiológicos relevantes.

Los métodos y usos para tratar a un sujeto son aplicables para la profilaxis para prevenir o reducir la probabilidad de un trastorno en un sujeto, tal como un trastorno asociado o relacionado con los ácidos biliares. Como alternativa, los métodos y usos se pueden practicar durante o después del tratamiento de un sujeto. Por ejemplo, antes, durante o después del tratamiento de un sujeto para mejorar la homeostasis de los ácidos biliares utilizando otro fármaco o agente terapéutico, se puede administrar al sujeto una secuencia peptídica de la invención. Además, una composición, tal como una secuencia peptídica de la invención, se puede combinar con otro fármaco o agente, tal como un fármaco estabilizador de ácidos biliares o un agente terapéutico, por ejemplo.

En consecuencia, los métodos y usos para tratar a un sujeto pueden practicarse antes, sustancialmente al mismo tiempo o después de otro tratamiento, y pueden complementarse con otras formas de terapia. Las terapias complementarias incluyen otros tratamientos para reducir la glucosa, tales como la insulina, un potenciador de la sensibilidad a la insulina y otros tratamientos farmacológicos, un cambio en la dieta (baja en azúcar, grasas, etc.), cirugía de pérdida de peso (reducción del volumen del estómago por derivación gástrica, gastrectomía), banda gástrica, balón gástrico, manga gástrica, etc. Por ejemplo, un método o uso para tratar un trastorno hiperglucémico o de resistencia a la insulina se puede usar en combinación con fármacos u otras composiciones farmacéuticas que reduzcan la glucosa o que aumenten la sensibilidad a la insulina en un sujeto.

La presente descripción contempla la terapia de combinación con numerosos agentes (y clases de los mismos), que incluyen 1) insulina, por ejemplo, en embolada bolo y análogos basales, miméticos de la insulina y agentes que implican la estimulación de la secreción de insulina, incluidas las sulfonilureas (por ejemplo, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, tolbutamida, gliburida, glimepirida, glipizida) y meglitinidas (por ejemplo, repaglinida (PRANDIN) y nateglinida (STARLIX)); 2) biguanidas (por ejemplo, metformina (GLUCOPHAGE)) y otros agentes que actúan estimulando la utilización de glucosa, reduciendo la producción hepática de glucosa y/o disminuyendo la producción intestinal de glucosa; 3) inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa y miglitol) y otros agentes que retardan la digestión de carbohidratos y, en consecuencia, la absorción en el intestino y reducen la hiperglucemia posprandial; 4) tiazolidinedionas (por ejemplo, rosiglitazona (AVANDIA), troglitazona (REZULIN), pioglitazona (ACTOS), glipizida, balaglitazona, rivoglitazona, netoglitazona, troglitazona, englitazona, ciglitazona, adaglitazona, darglitazona que potencian la acción de la insulina (por ejemplo, por sensibilización a la insulina), estimulando así la utilización de glucosa en los tejidos periféricos; 5) péptidos similares al glucagón, incluidos los inhibidores de la DPP-IV (por ejemplo, vildagliptina (GALVUS) y sitagliptina (JANUVIA)) y péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y agonistas de GLP-1 y análogos (por ejemplo, exenatida [BYETTA e ITCA 650 (una bomba osmótica insertada por vía subcutánea que libera un análogo de exenatida durante un período de 12 meses; Intarcia, Boston, MA)); 6) y análogos resistentes a la DPP-IV (miméticos de incretina), agonistas de PPAR gamma, agonistas de PPAR de doble acción, agonistas de PPAR de acción global, inhibidores de PTP1B, inhibidores de SGLT, secretagogos de insulina, agonistas de RXR, inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3, moduladores inmunitarios, agonistas de los receptores adrenérgicos beta-3, inhibidores de 11beta-HSD1, y análogos de amilina.

Otros ejemplos de agentes que se pueden usar, en ciertas realizaciones, en combinación con los péptidos quiméricos y los métodos proporcionados en el presente documento incluyen inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), formulaciones de bromocriptina (por ejemplo y secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colesevelam) e inhibidores de SGLT-2. Los fármacos para la supresión del apetito también son bien conocidos y se pueden usar en combinación con las composiciones y los métodos proporcionados en el presente documento. Las terapias complementarias se pueden administrar antes, al mismo tiempo o después de los métodos y usos de la invención.

Las secuencias peptídicas de la descripción que incluyen subsecuencias, variantes de secuencia y formas modificadas de los ejemplos presentados de secuencias peptídicas (secuencias enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias) pueden formularse en una forma de dosis unitaria o una forma de dosificación unitaria. En una realización particular, una secuencia peptídica está en una cantidad eficaz para tratar a un sujeto que necesita tratamiento, por ejemplo, debido a una homeostasis anómala o aberrante de los ácidos biliares, tal como el síndrome metabólico; un trastorno relacionado con los lípidos o la glucosa; metabolismo del colesterol o triglicéridos; diabetes de tipo 2; colestasis, incluidas, por ejemplo, enfermedades de colestasis intrahepática (por ejemplo, CBP, PFIC, PSC, PIC, colestasis neonatal y colestasis inducida por fármacos) (por ejemplo, estrógeno)), y enfermedades de colestasis extrahepática (por ejemplo, compresión del conducto biliar por tumor, bloqueo del conducto biliar por cálculos biliares); malabsorción de ácidos biliares y otros trastornos que implican el intestino delgado distal, incluida la resección ileal, enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), trastornos que alteran la absorción de ácidos biliares no caracterizados (idiopáticos)) que conducen a diarrea (por ejemplo, BAD) y síntomas gastrointestinales, y cánceres gastrointestinales, hepáticos y/o biliares (por ejemplo, cáncer de colon y cáncer hepatocelular); y/o anomalías en la síntesis de ácidos biliares, como las que contribuyen a NASH, cirrosis e hipertensión portal. Los ejemplos de dosis unitarias varían entre aproximadamente 25-250, 250-500, 500-1000, 1000-2500 o 2500-5000, 5000-25 000, 25 000-50 000 ng; de aproximadamente 25-250, 250-500, 500-1000, 1000-2500 o 2500-5000, 5000-25 000, 25 000-50 000 µg; y de aproximadamente 25-250, 250-500, 500-1000, 1000-2500 o 2500-5000, 5000-25 000, 25 000-50 000 mg.

Las secuencias peptídicas de la descripción que incluyen subsecuencias, variantes de secuencia y formas modificadas de los ejemplos presentados de secuencias peptídicas (secuencias enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias) se pueden administrar para proporcionar el efecto deseado como una dosis única o dosis múltiples, por ejemplo, en una cantidad eficaz o suficiente. Los ejemplos de dosis varían entre aproximadamente 25-250, 250-500, 500-1000, 1000-2500 o 2500-5000, 5000-25 000, 25 000-50 000 µg/kg; de aproximadamente 50-500, 500-5000, 5000-25.000 o 25 000-50 000 ng/kg; y de aproximadamente 25-250, 250-500, 500-1000, 1000-2500 o 2500-5000, 5000-25.000, 25 000-50 000 µg/kg. Se pueden administrar dosis únicas o múltiples, por ejemplo, varias veces al día, en días consecutivos, días alternos, semanalmente o de forma intermitente (por ejemplo, dos veces por semana, una vez cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 semanas, o una vez cada 2, 3, 4, 5 o 6 meses).

Las secuencias peptídicas de la descripción que incluyen subsecuencias, variantes y formas modificadas de los ejemplos presentados de secuencias peptídicas (secuencias enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias) pueden administrarse y los métodos pueden practicarse mediante administración sistémica, regional o local, por cualquier vía. Por ejemplo, una secuencia peptídica se puede administrar por vía parenteral (por ejemplo, por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal), por vía oral (por ejemplo, por ingestión, por vía bucal o sublingual), por inhalación, por vía intradérmica, intracavitaria, intracraneal, transdérmica (tópica), transmucosa o rectal. Las secuencias peptídicas de la descripción, incluidas las subsecuencias, variantes y formas modificadas de los ejemplos presentados de secuencias peptídicas (secuencias enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias) y los métodos de la descripción, incluidas las composiciones farmacéuticas, pueden administrarse a través de un sistema de administración (micro)encapsulado o empaquetado en un implante para su administración.

Un ejemplo particular no limitante de administración parenteral (por ejemplo, subcutánea) implica el uso del sistema de administración subcutánea de Intarcia (Intarcia Therapeutics, Inc.; Hayward, CA). El sistema comprende una bomba osmótica en miniatura que administra una cantidad constante de un agente terapéutico durante un período de tiempo deseado. Además de mantener los niveles del fármaco dentro de un intervalo terapéutico apropiado, el sistema se puede usar con formulaciones que mantienen la estabilidad de los agentes terapéuticos proteínicos a la temperatura del cuerpo humano durante largos períodos de tiempo.

Además, en el presente documento se describen "composiciones farmacéuticas", que incluyen una secuencia peptídica (o secuencias) de la descripción, incluidas subsecuencias, variantes y formas modificadas de los ejemplos presentados de secuencias peptídicas (secuencias enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias), y uno o más diluyentes, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables o fisiológicamente aceptables. En realizaciones particulares, una secuencia o secuencias peptídicas están presentes en una cantidad terapéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se pueden usar según los métodos y usos de la invención. Así, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse *ex vivo* o *in vivo* a un sujeto con el fin de practicar métodos de tratamiento y usos de la invención.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para que sean compatibles con el método o vía de administración previstos; los ejemplos de vías de administración se exponen en el presente documento. Además, las composiciones farmacéuticas pueden comprender además otros agentes o compuestos terapéuticamente activos descritos en el presente documento (por ejemplo, agentes o fármacos estabilizadores de ácidos biliares) o conocidos por los expertos en la materia que pueden usarse en el tratamiento o la prevención de diversas enfermedades y trastornos de ácidos biliares como se establece en este documento.

Las composiciones farmacéuticas normalmente comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una de las secuencias peptídicas de la descripción, incluidas las subsecuencias, variantes y formas modificadas de los ejemplos presentados de secuencias peptídicas (secuencias enumeradas en las tablas 1-10 y el listado de secuencias) y uno o más agentes de formulación fisiológicamente aceptables. Los diluyentes, vehículos o excipientes

farmacéuticamente aceptables o fisiológicamente aceptables adecuados incluyen, entre otros, antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico y bisulfato de sodio), conservantes (por ejemplo, alcohol bencílico, metilparabenos, etilo o n-propilo, p-hidroxibenzoato), agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, disolventes, rellenos, agentes de carga, tampones, vehículos, diluyentes y/o adyuvantes. Por ejemplo, un vehículo adecuado puede ser solución salina fisiológica o solución salina tamponada con citrato, posiblemente complementada con otros materiales comunes en composiciones farmacéuticas para la administración parenteral. La solución salina tamponada neutra o la solución salina mezclada con seroalbúmina son otros ejemplos de vehículos. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una diversidad de tampones que podrían usarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación utilizadas en la invención. Los tampones típicos incluyen, pero no se limitan a ácidos débiles farmacéuticamente aceptables, bases débiles o mezclas de los mismos. Los componentes del tampón también incluyen materiales solubles en agua, tales como ácido fosfórico, ácidos tartáricos, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido glutámico y sales de los mismos.

Un disolvente principal en un vehículo puede ser de naturaleza acuosa o no acuosa. Además, el vehículo puede contener otros excipientes farmacéuticamente aceptables para modificar o mantener el pH, la osmolaridad, la viscosidad, la esterilidad o la estabilidad de la composición farmacéutica. En determinadas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un tampón acuoso. En otras realizaciones, un vehículo comprende, por ejemplo, cloruro de sodio y/o citrato de sodio.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener aún otros agentes de formulación farmacéuticamente aceptables para modificar o mantener la tasa de liberación de un péptido de la invención. Dichos agentes de formulación incluyen aquellas sustancias conocidas por los expertos en la preparación de formulaciones de liberación sostenida. Para una referencia adicional relacionada con los agentes de formulación farmacéutica y fisiológicamente aceptables, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042), pp. 1435-1712, The Merck Index, 12ª edición (1996, Merck Publishing Group, Whitehouse, Nueva Jersey); y Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms (1993, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster, Pa.). En la técnica se conocen en la técnica otras composiciones farmacéuticas apropiadas para la administración y son aplicables en los métodos y las composiciones de la invención.

Una composición farmacéutica se puede almacenar en un vial estéril como una solución, suspensión, gel, emulsión, sólido o polvo deshidratado o liofilizado. Dichas composiciones se pueden almacenar en una forma lista para usar, una forma liofilizada que requiere reconstitución antes de su uso, una forma líquida que requiere dilución antes de su uso u otra forma aceptable. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica se proporciona en un recipiente de un solo uso (por ejemplo, un vial, ampolla, jeringa o autoinyector de un solo uso (similar, por ejemplo, a un EpiPen®)), mientras, en otras realizaciones, se proporciona un contenedor multiusos (por ejemplo, un vial de usos múltiples). Se puede utilizar cualquier aparato de administración de fármacos para administrar los péptidos de la invención, incluidos los implantes (por ejemplo, bombas implantables) y los sistemas de catéteres, ambos conocidos por los expertos en la materia. Las inyecciones "depot" (depósito de liberación lenta), que generalmente se administran por vía subcutánea o intramuscular, también se pueden utilizar para liberar los péptidos de la invención durante un período de tiempo definido. Las inyecciones "depot" suelen tener una base sólidas o de aceite y generalmente comprenden al menos uno de los componentes de la formulación establecidos en este documento. El experto en la materia está familiarizado con las posibles formulaciones y usos de las inyecciones "depot".

Se puede formular una composición farmacéutica para que sea compatible con su vía de administración prevista. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas incluyen vehículos, diluyentes o excipientes adecuados para la administración por vías que incluyen la vía parenteral (por ejemplo, subcutánea [s.c.], intravenosa, intramuscular o intraperitoneal), intradérmica, oral (por ejemplo, por ingestión), inhalación, intracavitaria, intracraneal y transdérmica (tópica).

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión descritos en el presente documento o conocidos por los expertos en la materia. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Los diluyentes, disolventes y medios de dispersión aceptables que pueden emplearse incluyen agua, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS), etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido) y mezclas adecuadas de los mismos. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos, tales como el ácido oleico, en la preparación de inyectables. La absorción prolongada de formulaciones inyectables particulares se puede lograr al incluir un agente que retrase la absorción (por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina).

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma adecuada para un uso oral, por ejemplo, como comprimidos, cápsulas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes, soluciones, microesferas o elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas al uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes, tales como agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar

preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Los comprimidos que contienen un péptido de la invención pueden estar mezclados con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes incluyen, por ejemplo, diluyentes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

Los comprimidos, cápsulas y similares adecuados para la administración oral pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir mediante técnicas conocidas en la técnica para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada. Los agentes adicionales incluyen partículas biodegradables o biocompatibles o una sustancia polimérica, tal como poliésteres, poliaminoácidos, hidrogel, polivinilpirrolidona, polianhídridos, poli(ácido glicólico), etileno-acetato de vinilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, sulfato de protamina o copolímeros de láctido/glicólido, copolímeros de poliláctido/glicólido o copolímeros de etileno-acetato de vinilo para controlar el transporte de una composición administrada. Por ejemplo, el agente oral puede quedar atrapado en microcápsulas preparadas por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, mediante el uso de microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina o microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, o en un sistema de administración de fármacos coloidal. Los sistemas de dispersión coloidales incluyen complejos de macromoléculas, nanocápsulas, microesferas, microesferas y sistemas basados en lípidos, incluidas emulsiones de aceite en agua, micelas, micelas mixtas y liposomas. Los métodos para la preparación de dichas formulaciones son conocidos por los expertos en la técnica y están disponibles en el mercado.

Las formulaciones para un uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio, caolín o celulosa microcristalina, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para su fabricación. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfatida natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes como los expuestos anteriormente y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable.

Los polvos y los gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. En el presente documento se presentan ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida, o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto; fosfoglicéridos naturales, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos; anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán.

Las composiciones farmacéuticas también pueden incluir vehículos para proteger la composición frente a la rápida degradación o eliminación del cuerpo, tales como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes, liposomas, hidrogeles, profármacos y sistemas de administración microencapsulados. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o estearato de glicerilo solo o en combinación con una cera. La absorción prolongada de las composiciones farmacéuticas inyectables puede lograrse incluyendo un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares.

La invención también incluye péptidos de la invención en forma de supositorios para la administración rectal. Los supositorios se pueden preparar mezclando un péptido de la invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao y polietilenglicoles.

- 5 En el presente documento se describen métodos para identificar un péptido (o una subsecuencia, variante o forma modificada como se establece en el presente documento) que modula la homeostasis de los ácidos biliares sin tener una actividad CHC sustancial. En un caso, un método incluye: proporcionar una secuencia peptídica candidata; administrar la secuencia peptídica candidata a un animal de prueba; medir los niveles de ácidos biliares del animal después de la administración de la secuencia peptídica candidata, para determinar si la secuencia peptídica candidata modula la homeostasis de los ácidos biliares; y analizar la secuencia peptídica candidata para la inducción de CHC en el animal, o la expresión de un marcador que se correlaciona con la actividad de CHC. Un péptido candidato que modula la homeostasis de los ácidos biliares, pero que no tiene una actividad sustancial de CHC, identifica así una secuencia peptídica que modula la homeostasis de los ácidos biliares sin una actividad sustancial de CHC.

- 15 Los términos "ensayar" y "medir" y las variaciones gramaticales de los mismos se usan indistintamente en este documento y se refieren a determinaciones cualitativas o cuantitativas, o determinaciones tanto cualitativas como cuantitativas. Cuando los términos se usan en referencia a la detección, se contempla cualquier medio para evaluar la cantidad relativa, incluidos los diversos métodos establecidos en el presente documento y conocidos en la técnica. Por ejemplo, los ácidos biliares y sus precursores, tales como la 7 α -hidroxi-4-colesten-3-ona, pueden ensayarse o medirse en una muestra (por ejemplo, suero) de un sujeto. Otro ejemplo no limitante es un método de dos reacciones (Randox Laboratories, Ltd.) usando suero o plasma heparinizado. En la primera reacción, los ácidos biliares son oxidados por la 3- α -hidroxiesteroide deshidrogenasa con la posterior reducción de tio-NAD a tio-NADH. En la segunda reacción, los ácidos biliares oxidados son reducidos por la misma enzima con la posterior oxidación de NADH a NAD. La velocidad de formación de tio-NADH se determina midiendo el cambio de absorbancia específico a 405 nm.

- 25 Los factores de riesgo para el CHC, el tipo más común de cáncer de hígado, incluyen la diabetes de tipo 2 (probablemente exacerbada por la obesidad). El riesgo de CHC en los diabéticos de tipo 2 es mayor (de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7 veces el riesgo de los no diabéticos) según la duración de la diabetes y el protocolo de tratamiento.

- 30 Se pueden utilizar diversas metodologías en la detección y el diagnóstico de CHC y son bien conocidas por el experto en la materia. Los indicadores de CHC incluyen la detección de un marcador tumoral, tal como niveles elevados de alfafetoproteína (AFP) o des-gamma carboxiprotrombina (DCP). También son útiles una serie de diferentes técnicas de barrido y formación de imágenes, que incluyen ultrasonido, tomografías computarizadas y resonancias magnéticas. En relación con la invención, la evaluación de si un péptido (por ejemplo, un péptido candidato) muestra que puede inducir CHC puede determinarse *in vivo*, por ejemplo, cuantificando la formación de nódulos de CHC en un modelo animal, tal como ratones *db/db*, a los que se administró un péptido, en comparación con la formación de nódulos de CHC por FGF19 de tipo salvaje. Macroscópicamente, el cáncer de hígado puede ser nodular, en el que los nódulos tumorales (que son redondos u ovalados, grises o verdes, bien delimitados, pero no encapsulados) aparecen como una masa grande o múltiples masas más pequeñas. Como alternativa, el CHC puede presentarse como un tumor infiltrante que es difuso y mal delimitado y que con frecuencia infiltra las venas porta.

- 40 La evaluación patológica de las muestras de tejido hepático generalmente se realiza después de que los resultados de una o más de las técnicas antes mencionadas indiquen la presencia probable de CHC. Por lo tanto, los métodos de la invención pueden incluir además la evaluación de una muestra de tejido hepático procedente de un modelo animal *in vivo* (por ejemplo, un ratón *db/db*) útil en estudios de CHC para determinar si una secuencia peptídica muestra que puede inducir CHC. Mediante una evaluación microscópica, un patólogo puede determinar si está presente uno de los cuatro tipos (patrones) arquitectónicos y citológicos generales de CHC (es decir, fibrolamelar, pseudoglandular (adenoide), pleomórfico (células gigantes) y células claras).

También se describe en el presente documento la generación y el uso de anticuerpos, y fragmentos de los mismos, que se unen a las secuencias peptídicas de la descripción, incluidas las subsecuencias, las variantes de secuencia y las formas modificadas de los ejemplos presentados de secuencias peptídicas (incluidos los péptidos enumerados en las tablas 1-10 y el listado de secuencias).

- 50 Tal como se usa en este documento, los términos "anticuerpos" (Ab) e "inmunoglobulinas" (Ig) se refieren a glicoproteínas que tienen las mismas características estructurales. Mientras que los anticuerpos exhiben especificidad de unión a un antígeno, las inmunoglobulinas incluyen tanto anticuerpos como otras moléculas similares a anticuerpos que pueden carecer de especificidad de antígeno.

- 55 El término "anticuerpo" incluye anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos) formados a partir de al menos dos anticuerpos intactos y fragmentos de unión de anticuerpos que incluyen Fab y F(ab')₂, siempre que exhiban la actividad biológica deseada. La unidad estructural básica del anticuerpo comprende un tetrámero, y cada tetrámero está compuesto por dos pares idénticos de cadenas polipeptídicas, cada par tiene una cadena "ligera" (aproximadamente 25 kDa) y una cadena "pesada" (aproximadamente 50-70 kDa). La porción amino-terminal de cada cadena incluye una región variable de

aproximadamente 100 a 110 o más aminoácidos principalmente responsables del reconocimiento del antígeno. Por el contrario, la porción carboxi-terminal de cada cadena define una región constante principalmente responsable de la función efectora. Las cadenas ligeras humanas se clasifican como cadenas ligeras kappa y lambda, mientras que las cadenas pesadas humanas se clasifican como mu, delta, gamma, alfa o épsilon, y definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgA e IgE, respectivamente. Los fragmentos de unión se producen mediante técnicas de ADN recombinante o mediante ruptura enzimática o química de anticuerpos intactos. Los fragmentos de unión incluyen Fab, Fab', F(ab')₂, Fv y anticuerpos monocatenarios.

Cada cadena pesada tiene en un extremo un dominio variable (VH) seguido de varios dominios constantes. Cada cadena ligera tiene un dominio variable en un extremo (VL) y un dominio constante en el otro extremo; el dominio constante de la cadena ligera se alinea con el primer dominio constante de la cadena pesada, y el dominio variable de la cadena ligera se alinea con el dominio variable de la cadena pesada. Dentro de las cadenas ligera y pesada, las regiones variable y constante están unidas por una región "J" de aproximadamente 12 o más aminoácidos, y la cadena pesada también incluye una región "D" de aproximadamente 10 aminoácidos más. Todas las cadenas de anticuerpos exhiben la misma estructura general de regiones marco relativamente conservadas (FR) unidas por tres regiones hipervariables, también denominadas regiones determinantes de la complementariedad o CDR. Las CDR de las dos cadenas de cada par están alineadas por las regiones marco, lo que permite la unión a un epítipo específico. Desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal, tanto las cadenas ligeras como las pesadas comprenden los dominios FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4.

Un anticuerpo intacto tiene dos sitios de unión y, excepto en los anticuerpos bifuncionales o biespecíficos, los dos sitios de unión son los mismos. Un anticuerpo biespecífico o bifuncional es un anticuerpo híbrido artificial que tiene dos pares de cadena pesada/ligera diferentes y dos sitios de unión diferentes. Los anticuerpos biespecíficos se pueden producir mediante una variedad de métodos que incluyen la fusión de hibridomas o la unión de fragmentos Fab'.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "anticuerpo monoclonal" se refiere a un anticuerpo obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que componen la población son idénticos excepto por posibles mutaciones naturales que pueden estar presentes en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son muy específicos y se dirigen contra un solo sitio antigénico. A diferencia de las preparaciones de anticuerpos policlonales que incluyen diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes determinantes (epítopos), cada anticuerpo monoclonal se dirige a un solo determinante en el antígeno.

Un "anticuerpo neutralizante" es una molécula de anticuerpo que es capaz de eliminar o reducir significativamente una función efectora de un antígeno diana al que se une.

Los fragmentos de unión a anticuerpos se pueden producir por ruptura enzimática o química de anticuerpos intactos. La digestión de anticuerpos con la enzima papaína da como resultado dos fragmentos de unión al antígeno idénticos, también conocidos como fragmentos "Fab", y un fragmento "Fc" que no tiene actividad de unión a antígeno. La digestión de anticuerpos con la enzima pepsina da como resultado un fragmento F(ab')₂ en el que los dos brazos de la molécula de anticuerpo permanecen unidos y comprenden sitios de unión a dos antígenos. El fragmento F(ab')₂ tiene la capacidad de entrecruzar el antígeno.

El término "Fab" se refiere a un fragmento de un anticuerpo que comprende el dominio constante de la cadena ligera y el dominio CH1 de la cadena pesada. El término "Fv", cuando se usa en el presente documento, se refiere al fragmento mínimo de un anticuerpo que conserva tanto el sitio de reconocimiento del antígeno como el sitio de unión al antígeno. En una especie Fv bicatenaria, esta región consiste en un dímero de un dominio variable de cadena pesada y uno de cadena ligera en asociación no covalente. En una especie Fv monocatenaria, un dominio variable de cadena pesada y uno de cadena ligera se pueden unir covalentemente mediante un conector peptídico flexible, de modo que las cadenas ligera y pesada se puedan asociar en una estructura "dimérica" análoga a la de una especie Fv bicatenaria. Es en esta configuración que las tres CDR de cada dominio variable interactúan para definir un sitio de unión al antígeno en la superficie del dímero VH-VL. Mientras que las seis CDR, colectivamente, confieren especificidad de unión al antígeno al anticuerpo, incluso un solo dominio variable (o la mitad de un Fv que comprende solo tres CDR específicas para un antígeno) tiene la capacidad de reconocer y unirse al antígeno.

La expresión "regiones determinantes de la complementariedad" o "CDR" se refiere a partes de receptores inmunológicos que se ponen en contacto con un ligando específico y determinan su especificidad. La expresión "región hipervariable" se refiere a los restos aminoácidos de un anticuerpo que son responsables de la unión al antígeno. La región hipervariable generalmente comprende restos aminoácidos de una "región determinante de la complementariedad" o "CDR" y/o restos de un "bucle hipervariable".

Tal como se usa en el presente documento, el término "epítipo" se refiere a sitios de unión para anticuerpos en antígenos proteicos. Los determinantes epitópicos generalmente consisten en agrupaciones superficiales químicamente activas de moléculas, tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcar, y también tienen características estructurales y de carga tridimensionales específicas. Se dice que un anticuerpo se une a un antígeno cuando la constante de disociación es $\leq 1 \mu\text{M}$, preferiblemente $\leq 100 \text{ nM}$ y lo más preferiblemente $\leq 10 \text{ nM}$. Un aumento en la constante de equilibrio (" K_D ") significa que hay menos afinidad entre el epítipo y el anticuerpo, mientras que una disminución en la constante de equilibrio significa que hay una mayor afinidad entre el epítipo y el anticuerpo. Un

anticuerpo con una K_D de "no más de" una cierta cantidad significa que el anticuerpo se unirá al epítipo con la K_D o más fuertemente. Si bien la K_D describe las características de unión de un epítipo y un anticuerpo, la "potencia" describe la eficacia del propio anticuerpo para una función del anticuerpo. No existe necesariamente una correlación entre una constante de equilibrio y la potencia; así, por ejemplo, una K_D relativamente baja no significa automáticamente una alta potencia.

La expresión "se une selectivamente" en referencia a un anticuerpo no significa que el anticuerpo solo se una a una sola sustancia, sino que la K_D del anticuerpo a una primera sustancia es menor que la K_D del anticuerpo a una segunda sustancia. Un anticuerpo que se une exclusivamente a un epítipo solo se une a ese único epítipo.

Cuando se administran a seres humanos, los anticuerpos que contienen regiones variables y/o constantes de roedores (múridos o ratas) a veces se asocian, por ejemplo, con una eliminación rápida del cuerpo o con la generación de una respuesta inmunitaria por parte del cuerpo contra el anticuerpo. Con el fin de evitar la utilización de anticuerpos derivados de roedores, se pueden generar anticuerpos totalmente humanos mediante la introducción de la función de anticuerpos humanos en un roedor, de modo que el roedor produzca anticuerpos totalmente humanos. A menos que se identifique específicamente en este documento, los anticuerpos "humanos" y "totalmente humanos" se pueden usar indistintamente en este documento. La expresión "totalmente humano" puede ser útil cuando se distinguen anticuerpos que son solo parcialmente humanos de aquellos que son completa o totalmente humanos. Los expertos en la materia conocen diversos métodos para generar anticuerpos totalmente humanos.

Para abordar posibles respuestas de anticuerpos humanos antirratón, se pueden utilizar anticuerpos quiméricos o humanizados de otro modo. Los anticuerpos quiméricos tienen una región constante humana y una región variable murina y, así, pueden observarse respuestas de anticuerpos humanos anti-quiméricos en algunos pacientes. Por lo tanto, es ventajoso proporcionar anticuerpos totalmente humanos contra enzimas multiméricas para evitar posibles respuestas de anticuerpos humanos antirratón o anticuerpos humanos anti-quiméricos.

Los anticuerpos monoclonales totalmente humanos se pueden preparar, por ejemplo, mediante la generación de líneas celulares de hibridoma mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia. Otros métodos de preparación implican el uso de secuencias que codifican anticuerpos particulares para la transformación de una célula huésped de mamífero adecuada, tal como una célula CHO. La transformación puede realizarse mediante cualquier método conocido para introducir polinucleótidos en una célula huésped, incluido, por ejemplo, encapsular el polinucleótido en un virus (o en un vector viral) y transducir una célula huésped con el virus (o vector) o mediante procedimientos de transfección conocidos en la técnica. Los métodos para introducir polinucleótidos heterólogos en células de mamífero son bien conocidos en la técnica e incluyen la transfección mediada por dextrano, la precipitación con fosfato de calcio, la transfección mediada por polibreno, la fusión de protoplastos, la electroporación, la encapsulación de los polinucleótidos en liposomas y la microinyección directa del ADN en núcleos. Las líneas de células de mamífero disponibles como huéspedes para la expresión son bien conocidas en la técnica e incluyen, pero no se limitan a células CHO, células HeLa y células de carcinoma hepatocelular humano.

Los anticuerpos se pueden usar con fines diagnósticos y/o terapéuticos. Por ejemplo, los anticuerpos se pueden usar como diagnóstico detectando el nivel de uno o más péptidos de la invención en un sujeto y comparando el nivel detectado con el nivel de control patrón o con un nivel de referencia en un sujeto determinado previamente (por ejemplo, antes de cualquier enfermedad). Los anticuerpos se pueden usar como productos terapéuticos para modular la actividad de uno o más péptidos de la invención, teniendo así un efecto sobre una afección o trastorno.

En el presente documento se describen kits que incluyen, entre otros, secuencias peptídicas descritas en el presente documento opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos, composiciones y composiciones farmacéuticas de los mismos, envasadas en un material de envasado adecuado. Un kit incluye opcionalmente una etiqueta o prospecto que incluye una descripción de los componentes o instrucciones de uso *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo*, de los componentes del mismo. Los ejemplos de instrucciones incluyen instrucciones para el tratamiento de un trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares, tal como el síndrome metabólico; un trastorno relacionado con los lípidos o la glucosa; metabolismo del colesterol o triglicéridos; diabetes de tipo 2; colestasis, incluidas, por ejemplo, enfermedades de colestasis intrahepática (por ejemplo, CBP, PFIC, PSC, PIC, colestasis neonatal y colestasis inducida por fármacos (por ejemplo, estrógeno)), y enfermedades de colestasis extrahepática (por ejemplo, compresión del conducto biliar por tumor, bloqueo del conducto biliar por cálculos biliares); malabsorción de ácidos biliares y otros trastornos que implican el intestino delgado distal, incluida la resección ileal, enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), trastornos que alteran la absorción de ácidos biliares no caracterizados (idiopáticos) que conducen a diarrea (por ejemplo, BAD) y síntomas gastrointestinales, y cánceres gastrointestinales, hepáticos y/o biliares (por ejemplo, cáncer de colon y cáncer hepatocelular); y/o anomalías en la síntesis de ácidos biliares, como las que contribuyen a NASH, cirrosis e hipertensión portal, etc.

Un kit puede contener una colección de dichos componentes, por ejemplo, dos o más secuencias peptídicas solas, o una combinación de una secuencia peptídica con otra composición terapéuticamente útil (por ejemplo, un fármaco modulador de la homeostasis de ácidos biliares).

La expresión "material de envasado" se refiere a una estructura física que alberga los componentes del kit. El material de envasado puede mantener los componentes estériles y puede estar fabricado con un material comúnmente utilizado para tales fines (por ejemplo, papel, fibra corrugada, vidrio, plástico, láminas, ampollas, viales, tubos, etc.).

Los kits pueden incluir etiquetas o insertos. Las etiquetas o insertos incluyen "material impreso", por ejemplo, papel o cartón, separados o adheridos a un componente, un kit o material de envasado (por ejemplo, una caja), o adherido, por ejemplo, a una ampolla, tubo o vial que contenga un componente del kit. Las etiquetas o insertos pueden incluir además un medio legible por ordenador, tal como un disco (por ejemplo, disco duro, tarjeta, disco de memoria), disco óptico, tal como CD o DVD-ROM/RAM, DVD, MP3, cinta magnética o un medio de almacenamiento electrónico, tal como RAM y ROM o híbridos de estos, como medios de almacenamiento magnéticos/ópticos, soportes FLASH o tarjetas de tipo memoria.

Las etiquetas o insertos pueden incluir información de identificación de uno o más componentes, cantidades de dosis, farmacología clínica de los ingredientes activos, incluido el mecanismo de acción, farmacocinética y farmacodinámica. Las etiquetas o insertos pueden incluir información que identifique la información del fabricante, los números de lote, la ubicación del fabricante y la fecha.

Las etiquetas o insertos pueden incluir información sobre una afección, trastorno, enfermedad o síntoma para el cual se puede usar un componente del kit. Las etiquetas o insertos pueden incluir instrucciones para el médico o para un sujeto para usar uno o más de los componentes del kit en un método, protocolo de tratamiento o régimen terapéutico. Las instrucciones pueden incluir cantidades de dosificación, frecuencia o duración, e instrucciones para practicar cualquiera de los métodos, protocolos de tratamiento o regímenes terapéuticos establecidos en este documento. Los ejemplos de instrucciones incluyen instrucciones para el tratamiento o uso de una secuencia peptídica como se establece en el presente documento. Por lo tanto, los kits pueden incluir también etiquetas o instrucciones para practicar cualquiera de los métodos y usos de la invención descritos en este documento, incluidos los métodos y usos de tratamiento.

Las etiquetas o insertos pueden incluir información sobre cualquier beneficio que pueda proporcionar un componente, tal como un beneficio profiláctico o terapéutico. Las etiquetas o insertos pueden incluir información sobre posibles efectos secundarios adversos, tales como advertencias para el sujeto o el médico sobre situaciones en las que no sería apropiado usar una composición particular. Los efectos secundarios adversos también pueden aparecer cuando el sujeto tomó, tomará o está tomando actualmente uno o más medicamentos que pueden ser incompatibles con la composición, o el sujeto estuvo, estará o está actualmente bajo otro protocolo de tratamiento o régimen terapéutico que sea incompatible con la composición y, por lo tanto, las instrucciones pueden incluir información sobre dichas incompatibilidades.

Los kits pueden incluir además otros componentes. Cada componente del kit puede estar contenido dentro de un recipiente individual y todos los diversos recipientes pueden estar dentro de un solo envase. Los kits se pueden diseñar para el almacenamiento en frío. Los kits se pueden diseñar además para que contengan secuencias peptídicas de la invención, o para que contengan ácidos nucleicos que codifican secuencias peptídicas. Las células del kit se pueden mantener en condiciones de almacenamiento adecuadas hasta que estén listas para usar.

Tal como se usan en el presente documento, las formas singulares "un", "una", "la" y "el" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "una secuencia peptídica" o a un "tratamiento" incluye una pluralidad de dichas secuencias, tratamientos, etc.

En aras de la concisión, en este documento se utilizan ciertas abreviaturas. Un ejemplo es la abreviatura de una sola letra para representar restos aminoácidos. Los aminoácidos y sus correspondientes abreviaturas de tres letras y de una sola letra son los siguientes:

alanina	Ala	(A)
arginina	Arg	(R)
asparagina	Asn	(N)
ácido aspártico	Asp	(D)
cisteína	Cys	(C)
ácido glutámico	Glu	(E)
glutamina	Gln	(Q)
glicina	Gly	(G)
histidina	His	(H)
isoleucina	Ile	(I)
leucina	Leu	(L)
lisina	Lys	(K)
metionina	Met	(M)
fenilalanina	Phe	(F)

prolina	Pro	(P)
serina	Ser	(S)
treonina	Thr	(T)
triptófano	Trp	(W)
tirosina	Tyr	(Y)
valina	Val	(V)

Ejemplos

Ejemplo 1

Lo que sigue es una descripción de diversos métodos y materiales usados en los estudios de este documento.

- 5 Animales. Los ratones *db/db* se adquirieron en The Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME), los ratones se mantuvieron según las pautas de bienestar bajo luz controlada (ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, oscuridad de 6:30 p. m. a 6:30 a. m.), temperatura (22 ± 4 °C) y condiciones de humedad ($50 \% \pm 20 \%$). Los ratones tuvieron libre acceso al agua (agua destilada esterilizada en autoclave) y fueron alimentados *ad libitum* con una dieta comercial (Harlan Laboratories, Indianápolis, IN, Irradiated 2018 Teklad Global 18% Protein Rodent Diet) que contiene 17 kcal% de grasa, 23 kcal% de proteína y 60 kcal% de carbohidratos. Todos los estudios en animales fueron aprobados por el
- 10 Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de NGM.

Secuencias de ADN y aminoácidos. ADNc de ORF que codifica variantes de FGF19 humano (*Homo sapiens* FGF19, número de registro de GenBank NM_005117.2). Secuencia de proteína codificada por el ADNc (número de registro de GenBank NP_005108.1).

- 15 PCR. El ORF de FGF19 se amplificó con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando ADN recombinante (ADNc) preparado a partir de tejido del intestino delgado humano. Los kits de reactivos de PCR con la ADN polimerasa de alta fidelidad Phusion® se adquirieron en New England BioLabs (F-530L, Ipswich, MA). Se utilizaron los siguientes cebadores:

cebador de PCR directo:

- 20 5' CCGACTAGTCACCatgaggaggggtgtgtgg (SEQ ID NO:136)

y cebador de PCR inverso:

5' ATAAGAATGCGGCCGCTTACTTCTCAAAGCTGGGACTCCTC (SEQ ID NO: ID NO:137).

- 25 El fragmento de ADN amplificado se digirió con las enzimas de restricción Spe I y Not I (los sitios de restricción se incluyeron en los cebadores de PCR 5' o 3', respectivamente) y luego se acopló con vectores transgénicos AAV que habían sido digeridos con las mismas enzimas de restricción. El vector utilizado para la expresión contenía un marcador seleccionable y un módulo de expresión compuesto por un promotor eucariótico fuerte en 5' de un sitio para la inserción de la secuencia codificante clonada, seguido de una región no traducida en 3' y una cola de poliadenilación
- 30 de la hormona de crecimiento bovina. La construcción de expresión también está flanqueada por repeticiones terminales internas en los extremos 5' y 3'.

- Ensayo de represión de Cyp7a1 en hepatocitos humanos primarios. Se sembraron hepatocitos humanos primarios en placas recubiertas de colágeno (Becton Dickinson Biosciences) en medio Williams E (Invitrogen) suplementado con dexametasona 100 nM (Sigma) y MatriGel™ 0,25 mg/ml (Becton Dickinson Biosciences). Las células se trataron con FGF19 o variantes a 37 °C durante 6 horas. La expresión de Cyp7a1 se evaluó por triplicado mediante RT-PCR
- 35 cuantitativa (TaqMan® ABI PRISM 7700, Applied Biosystems) y se normalizó a la expresión de GAPDH.

- Ensayo de represión de Cyp7a1 *in vivo*. A ratones *db/db* macho de nueve semanas (Jackson Laboratories) se les inyectó por vía intraperitoneal proteínas recombinantes FGF19 o FGF21 a 0,1 mg/kg, 1 mg/kg y 10 mg/kg. Los animales fueron sacrificados 5 horas después de la inyección. Se recogió el hígado y se homogeneizó en reactivo TRIzol® (Invitrogen). El ARN total se extrajo y se trató con ADNasa (Ambion), seguido de un análisis de RT-PCR
- 40 cuantitativa y se normalizó a la expresión de GAPDH.

- Producción y purificación de AAV. Se cultivaron células AAV293 (obtenidas de Agilent Technologies, Santa Clara, CA) en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Mediatech, Inc. Manassas, VA) complementado con suero bovino fetal al 10 % y solución de antibiótico-antimicótico 1x (Mediatech, Inc. Manassas, VA). Las células se sembraron al 50
- 45 % de densidad el día 1 en placas de cultivo celular de 150 mm y se transfectaron el día 2 usando el método de precipitación con fosfato de calcio con los siguientes 3 plásmidos (20 µg/placa de cada uno): plásmido transgénico AAV, plásmidos pHelper™ (Agilent Technologies) y plásmido AAV2/9 (Gao *et al.*, J. Virol., 78:6381 (2004))). Cuarenta y ocho (48) horas después de la transfección, las células se rasparon de las placas, se sedimentaron mediante

centrifugación a 3000 x g y se resuspendieron en tampón que contenía Tris 20 mM, pH 8,5, NaCl 100 mM y MgCl₂ 1 mM. La suspensión se congeló en un baño de alcohol y hielo seco y luego se descongeló en un baño de agua a 37 °C. Los ciclos de congelación y descongelación se repitieron tres veces; se añadió Benzonasa® (Sigma-aldrich, St. Louis, MO) hasta 50 unidades/ml; se añadió desoxicolato hasta una concentración final del 0,25 %. Después de una incubación a 37 °C durante 30 min, los residuos celulares se sedimentaron mediante centrifugación a 5000 x g durante 20 min. Las partículas virales en el sobrenadante se purificaron usando un gradiente de iodixanal discontinuo (Sigma-aldrich, St. Louis, MO) como se describió previamente (Zolotukhin S. *et al.* (1999), Gene Ther., 6:973). La disolución madre viral se concentró usando Vivaspin® 20 (PM de corte 100 000 Dalton, Sartorius Stedim Biotech, Aubagne, Francia) y se resuspendió en solución salina tamponada con fosfato (PBS) con glicerol al 10 % y se almacenó a -80 °C. Para determinar el número de copias del genoma viral, se incubaron 2 µl de la disolución madre viral en 6 µl de solución que contenía Benzonase® 50 unidades/ml, Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM y CaCl₂ 10 mM a 37 °C durante 30 minutos.

Posteriormente, se añadieron 15 µl de la solución que contenía 2 mg/ml de proteinasa K, SDS al 0,5 % y EDTA 25 mM y la mezcla se incubó durante 20 min más a 55 °C para liberar el ADN viral. El ADN viral se limpió con un minikit DNeasy® (Qiagen, Valencia, CA) y se eluyó con 40 µl de agua. La copia del genoma viral (GC) se determinó mediante PCR cuantitativa.

La disolución madre viral se diluyó con PBS hasta GC/ml deseable. La solución de trabajo viral (200 µl) se administró a ratones mediante inyección en la vena de la cola.

Ensayo de carcinoma hepatocelular (CHC). Se recolectaron muestras de hígado de ratones *db/db* 24 semanas después de la inyección de AAV. Las puntuaciones de CHC se registraron como el número de nódulos de CHC en la superficie de todo el hígado de ratones inyectados con variantes dividido por el número de nódulos de CHC de ratones inyectados con FGF19 de tipo salvaje.

Ensayo del nivel de exposición de FGF19/FGF21/variantes en suero. Se recogió sangre entera (aproximadamente 50 µl/ratón) de cortes de cola de ratón en tubos capilares simples (BD Clay Adams SurePrep™, Becton Dickinson and Co. Sparks, MD). El suero y las células sanguíneas se separaron centrifugando los tubos en un Autocrit™ Ultra 3 (Becton Dickinson and Co. Sparks, MD). Los niveles de exposición de FGF19, FGF21 y variantes en suero se determinaron utilizando kits de EIA (Biovendor) siguiendo las instrucciones del fabricante.

Ensayos de unión y actividad de FGFR4. El ELISA en fase sólida (unión) y el ensayo de fosforilación de ERK se pueden realizar usando proteínas recombinantes purificadas. El ensayo de unión de FGFR se puede realizar mediante un ELISA en fase sólida. Brevemente, una placa de 96 pocillos se puede recubrir con 2 µg/ml de anticuerpo anti-hFc y se puede incubar con 1 µg/ml de FGFR1-hFc o FGFR4-hFc. La unión a variantes de FGF19 en presencia de 1 µg/ml de β-klotho soluble y 20 µg/ml de heparina puede detectarse mediante anticuerpos anti-FGF19 biotinilados (0,2 µg/ml), seguido de una incubación con estreptavidina-HRP (100 ng/ml). Para el ensayo de activación de FGFR4, las células Hep3B pueden estimularse con variantes de FGF19 durante 10 minutos a 37 °C, luego pueden lisarse inmediatamente y analizarse para determinar la fosforilación de ERK utilizando un kit comercialmente disponible de Cis-Bio.

Ejemplo 2

Con el fin de confirmar que las variantes de FGF19 como las que se exponen en este documento reprimen la expresión de *cyp7a1*, se determinó la inhibición de la expresión de *cyp7a1* por parte de FGF19 de tipo salvaje después de la administración de diversas concentraciones. Los efectos de FGF21 se evaluaron de manera comparable.

Brevemente, en el tiempo 0, ratones *db/db* recibieron dosis intraperitoneales de FGF19 recombinante (0,1 mg/kg; 1 mg/kg; 10 mg/kg) o FGF21 recombinante (0,1 mg/kg; 1 mg/kg; 10 mg/kg). Cinco horas después de la dosificación, se recogieron los hígados, se extrajo el ARN y se determinó la expresión de *cyp7a1* mediante PCR en tiempo real (QPCR) utilizando GAPDH como control de normalización. En cada grupo de ratones n = 3, y los valores de expresión de *cyp7a1* para las diversas concentraciones de FGF19 y FGF21 se compararon con ratones a los que se les administró una dosis de control de vehículo PBS.

Como se establece en la figura 1, FGF19 disminuyó drásticamente la expresión de *cyp7a1* de una manera dependiente de la concentración. Aunque la administración de FGF21 provocó una reducción de la expresión de *cyp7a1*, el efecto fue demostrablemente menor que el observado con FGF19.

El efecto de la variante M70 sobre la expresión de *cyp7a1* en hepatocitos primarios humanos se comparó con el de FGF19. Como se observa en la figura 2, la variante M70 reprimió la expresión de *cyp7a1* en una cantidad comparable a la de FGF19.

Ejemplo 3

Utilizando los ensayos descritos anteriormente, se determinó la represión de *cyp7a1* en hepatocitos humanos primarios para varias variantes de FGF19. Como se indica en la figura 3-figura 5, varias variantes (por ejemplo, M1, M2, etc.) mostraron una fuerte represión de *cyp7a1*.

Para evaluar los efectos de algunas variantes adicionales de FGF19 sobre la represión de Cyp7a1, se utilizaron el ensayo basado en células *in vitro* (hepatocitos primarios humanos) y el ensayo *in vivo* (dosificación de proteínas a ratones *db/db*), en los que las variantes se compararon con controles tratados con solución salina. La figura 5 expone los resultados (IC₅₀ y Cyp7a1 (%)) en forma tabular. Si bien la mayoría de las variantes de FGF19 que se evaluaron mostraron actividad inhibidora de Cyp7a1, algunas variantes (por ejemplo, M90, M96, M98, M5 y M32) ya no reprimieron Cyp7a1.

Las variantes de FGF19 que conservan la actividad de represión de Cyp7a1 se pueden evaluar posteriormente en el ensayo CHC (u otro ensayo o modelo relevante) descrito anteriormente para identificar variantes que podrían ser útiles para modular el metabolismo de los ácidos biliares y/o para tratar enfermedades relacionadas con los ácidos biliares (por ejemplo, diarrea por ácidos biliares y cirrosis biliar primaria) sin causar inducción de CHC. Las cifras exponen los datos de las variantes que se evaluaron en el ensayo CHC.

Ejemplo 4 (como referencia)

El siguiente es un resumen de datos de 25 péptidos variantes adicionales analizados para la actividad de elevación de lípidos y tumorigénesis. Los datos muestran claramente una correlación positiva entre la elevación de lípidos y la tumorigénesis, determinada por la formación de CHC en ratones *db/db*.

Las tablas resumen diferentes péptidos variantes. Dichos ejemplos de péptidos variantes tienen una secuencia C-terminal de FGF19:

PHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVLRRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGL
LQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHLRPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPE
EPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFKEK (SEQ ID NO:188)

en la porción C-terminal, por ejemplo, después de los restos aminoácidos "TSG". En particular, los péptidos variantes (7 en total, incluido M5) que no causaron una elevación estadísticamente significativa de los lípidos no indujeron la formación de CHC. Por el contrario, todas los péptidos variantes (17 en total) que provocaron una elevación estadísticamente significativa de los lípidos también provocaron la formación de CHC en ratones. Estos datos indican que existe una fuerte correlación positiva entre la actividad de elevación de lípidos y la formación de CHC. Por consiguiente, la actividad de elevación de lípidos se puede usar como indicador y/o predictor de la formación de CHC en animales.

Tabla 1: Un nivel elevado de triglicéridos y colesterol en ratones *db/db* para correlacionarse positivamente con la formación de CHC (véanse SEQ ID NO:99, 5 y 74 a 81)

	Dominio N-terminal	SEQ ID NO.	Núcleo	SEQ ID NO.	Aumen. de lípidos	Form. de CHC
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI	99 (aa 1-20)	RLRHLYTSG	185	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	100 (aa 1-16)	RQRYLYTDD	186	-	-
M5	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	5 (aa 1-17)	RLRHLYTSG	185	-	-
M74	R-----DAGPHVHYGWDPI	74 (aa 1-15)	RLRHLYTSG	185	+	+
M75	R-----VHYGWDPI	75 (aa 1-10)	RLRHLYTSG	185	-	-
M76	R-----GDPI	76 (aa 1-5)	RLRHLYTSG	185	-	-
M77	R-----	77 (aa 1)	RLRHLYTSG	185	-	-
M78	R-----AGPHVHYGWDPI	78 (aa 1-14)	RLRHLYTSG	185	+	+
M79	R-----GPHVHYGWDPI	79 (aa 1-13)	RLRHLYTSG	185	+	+
M80	R-----PHVHYGWDPI	80 (aa 1-12)	RLRHLYTSG	185	-	-
M81	R-----HVHYGWDPI	81 (aa 1-11)	RLRHLYTSG	185	-	-

Tabla 2: Un nivel elevado de triglicéridos y colesterol en ratones *db/db* para correlacionarse positivamente con la formación de CHC (véanse SEQ ID NO:99, 100 y 82 a 98)

	Dominio N-terminal	SEQ ID NO.	Núcleo	SEQ ID NO.	Aumen. de lípidos	Form. de CHC
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWGDPI	99 (aa 1-20)	RLRHLYTSG	185	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	100 (aa 1-16)	RQRYLYTDD	186	-	-
M82	RPLAFSAAGPHVHYGWGDPI	82 (aa 1-20)	RLRHLYTSG	185	+	+
M83	RPLAFSDAAPHVHYGWGDPI	83 (aa 1-20)	RLRHLYTSG	185	+/-	+/
M84	RPLAFSDAGAHVHYGWGDPI	84 (aa 1-20)	RLRHLYTSG	185	+/-	+/
M85	RPLAFSDAGPHVHYGAGDPI	85 (aa 1-20)	RLRHLYTSG	185	-	-
M86	RPLAFSDAGPHVHYGWGAPI	86 (aa 1-20)	RLRHLYTSG	185	+	+
M87	RPLAFSDAGPHVHYGWDAI	87 (aa 1-20)	RLRHLYTSG	185	+	+

5 Tabla 3: Un nivel elevado de triglicéridos y colesterol en ratones *db/db* para correlacionarse positivamente con la formación de CHC (véanse SEQ ID NO:99, 100 y 88 a 98)

	Dominio N-terminal	Núcleo	SEQ ID NO	Aumento de lípidos	Form. de CHC
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWGDPI	RLRHLYTSG	99 (aa 1-29)	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RQRYLYTDD	100 (aa 1-25)	-	-
H31A/S141A(M88)		FGF19		+	+
H31A/H142A(M89)		FGF19		+	+
K127A/R129A(M90)		FGF19		+	+

K127A/S141A(M91)	FGF19		+	+
K127A/H142A(M92)	FGF19		+	+
R129A/S141A(M93)	FGF19		+	+
S141A/H142A(M94)	FGF19		+	+
K127A/H142A(M95)	FGF19		+	+
K127A/R129A/S141A(M96)	FGF19		+	+
K127A/R129A/H142A(M97)	FGF19		+	+
K127A/R129A/S141A/H142A(M98)	FGF19		+	+

10

M88 (H31A/S141A):

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLYTSGPAGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALLRT
 VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEFEEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKN
 RGFLPLAHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK (SEQ ID
 NO:88)

M89 (H31A/H142A):

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLYTSGPAGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALLRT
 VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEFEEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKN
 RGFLPLSAFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK (SEQ ID
 NO:89)

15 M90 (K127A/R129A):

RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALLRT
VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAAQAQLYKN
RGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGGLVTGLEAVRSPSF EK (SEQ ID
NO:90)

M91 (K127A/S141A):

RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALLRT
VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAAQRQLYKN
RGFLPLAHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGGLVTGLEAVRSPSF EK (SEQ ID
NO:91)

M92 (K127A/H142A):

RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALLRT
VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAAQRQLYKN
RGFLPLSAFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGGLVTGLEAVRSPSF EK (SEQ
ID NO:92)

M93 (R129A/S141A):

RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALLRT
VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQAQLYKN
RGFLPLAHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGGLVTGLEAVRSPSF EK (SEQ ID
NO:93)

M94 (S141A/H142A):

RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALLRT
VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKN
RGFLPLAAFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGGLVTGLEAVRSPSF EK (SEQ ID
NO:94)

M95 (K127A/H142A):

RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALLRT
VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAAQRQLYKN
RGFLPLSAFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGGLVTGLEAVRSPSF EK (SEQ ID
NO:95)

M96 (K127A/R129A/S141A):

RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALLRT
VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAAQAQLYKN
RGFLPLAHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGGLVTGLEAVRSPSF EK (SEQ ID
NO:96)

M97 (K127A/R129A/H142A):

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALLRT
 VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAAQAQLYKN
 RGFLPLSAFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESMDPSSPLETDSMDPFGGLVTGLEAVRSPSFKEK (SEQ
 ID NO:97)

M98 (K127A/R129A/S141A/H142A):

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALLRT
 VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAAQAQLYKN
 RGFLPLAAFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESMDPSSPLETDSMDPFGGLVTGLEAVRSPSFKEK (SEQ ID
 NO:98)

Ejemplo 5

- 5 A continuación, se presenta un resumen de datos de péptidos variantes de FGF19 adicionales analizados para la actividad reductora de glucosa y la actividad elevadora de lípidos.

La tabla 4 ilustra las "secuencias nucleares" peptídicas de 35 variantes de FGF19 adicionales, denominadas M5 a M40. Dichos ejemplos de péptidos variantes tienen una secuencia C-terminal de FGF19:

- 10 PHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALLRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAAQAQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESMDPSSPLETDSMDPFGGLVTGLEAVRSPSFKEK (SEQ ID NO:188)

en la porción C-terminal, por ejemplo, siguiendo los restos aminoácidos de la secuencia nuclear "TSG". Los datos muestran claramente que las variantes M6, M7, M8, mM38 y M39 tienen las características deseadas de actividad reductora de glucosa y actividad elevadora de lípidos no estadísticamente significativas en ratones *db/db*.

- 15 Tabla 4: Variantes adicionales y cartografiado fino del dominio N-terminal (ver SEQ ID NO:99, 100 y 5 a 40)

	Dominio N-terminal	SEQ ID NO del dominio N-terminal	Núcleo	SEQ ID NO:	Reducción de glucosa	Elevación de lípidos
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWGDP	99 (aa 1-20)	RLRHLYTSG	185	+	+
FGF21	-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	100 (aa 1-16)	RQRYLYTDD	186	+	-
M5	RHPIPDSSPLLQ--FGGQV	5 (aa 1-17)	RLRHLYTSG	185	+	-
M6	R----DSSPLLQ--FGGQV	6 (aa 1-18)	RLRHLYTSG	185	+	-
M7	RPLAFSDSSPLLQ--FGGQV	7 (aa 1-18)	RLRHLYTSG	185	+	-
M8	R-HPIPDSSPLLQ--WGDPI	8 (aa 1-17)	RLRHLYTSG	185	+	-
M9	R-HPIPDSSPLLQFGWGDP	9 (aa 1-19)	RLRHLYTSG	185	+	+
M10	R-HPIPDSSPHVHYGWGDP	10 (aa 1-19)	RLRHLYTSG	185	-	+
M11	RPLAFSDAGPLLQ--WGDPI	11 (aa 1-18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M12	RPLAFSDAGPLLQFGWGDP	12 (aa 1-20)	RLRHLYTSG	185	-	+
M13	RPLAFSDAGPLLQ--FGGQV	13 (aa 1-18)	RLRHLYTSG	185	-	-
M14	R-HPIPDSSPHVHYG--GQV	14 (aa 1-17)	RLRHLYTSG	185	-	-
M15	RPLAFSDAGPHVHYG--GQV	15 (aa 1-18)	RLRHLYTSG	185	+	+
M16	RPLAFSDAGPHVH--WGDPI	16 (aa 1-18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M17	RPLAFSDAGPHV--GWGDP	17 (aa 1-18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M18	RPLAFSDAGPH--YWGDP	18 (aa 1-18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M19	RPLAFSDAGP-V-YWGDP	19 (aa 1-18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M20	RPLAFSDAGP-VH-GWGDP	20 (aa 1-18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M21	RPLAFSDAGP-VHY-WGDP	21 (aa 1-18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M22	RPLAFSDAGPHVH-GWGDP	22 (aa 1-18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M23	RPLAFSDAGPH-H-GWGDP	23 (aa 1-18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M24	RPLAFSDAGPH-HY-WGDP	24 (aa 1-18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M25	RPLAFSDAGPHV-Y-WGDP	25 (aa 1-18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M26	RPLAFSDSSPLVH--WGDPI	26 (aa 1-18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M27	RPLAFSDSSPHVH--WGDPI	27 (aa 1-18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D

ES 2 915 851 T3

M28	RPLAFDAPHV----WGDPI	28 (aa 1-16)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M29	RPLAFSDAGPHVHY-WGDPI	29 (aa 1-19)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M30	RPLAFSDAGPHVHYAWGDPI	30 (aa 1-20)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M31	R-HPIPDSSPLLQ--FGAQV	31 (aa 1-17)	RLRHLYTSG	185	+/-	-
M32	R-HPIPDSSPLLQ-FGIYQV	32 (aa 1-18)	RLRHLYTSG	185	-	-
M33	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	33 (aa 1-17)	RLRHLYTSG	185	-	-
M34	R-HPIPDSSPLLQ--FGGAV	34 (aa 1-17)	RLRHLYTSG	185	+/-	-
M35	R-HPIPDSSPLLQ--FGGEV	35 (aa 1-17)	RLRHLYTSG	185	+/-	+/
M36	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	36 (aa 1-17)	RLRHLYTSG	185	+/-	-
M37	R-HPIPDSSPLLQ--FGGUA	37 (aa 1-17)	RLRHLYTSG	185	-	-
M38	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQT	38 (aa 1-17)	RLRHLYTSG	185	+	-
M39	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQT	39 (aa 1-17)	RLRHLYTSG	185	+	-
M40	R-HPIPDSSPLLQFGWGQP	40 (aa 1-16)	RLRHLYTSG	185	-	+

Tabla 4a: (véanse SEQ ID NO:99, 10, 5, 9, 8, 12, 10, 13, 15, 14, 43, 6 y 7)

	Dominio N-terminal	Núcleo	SEQ ID NO.	Disminución de glucosa	Aumento de lípidos	Formación de CHC
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWGDPI	RLRHLYTSG	99 (aa 1-29)	+	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RQRYLYTDD	100 (aa 1-25)	+	-	-
M5	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	5 (aa 1-26)	+	-	-
M9	R-HPIPDSSPLLQFGWGDPI	RLRHLYTSG	9 (aa 1-28)	+	+	+
M8	R-HPIPDSSPLLQ--WGDPI	RLRHLYTSG	8 (aa 1-26)	+	+	+
M12	RPLAFSDAGPLLQFGWGDPI	RLRHLYTSG	12 (aa 1-29)	-	+	+
M10	R-HPIPDSSPHVHYGWGDPI	RLRHLYTSG	10 (aa 1-28)	-	+	+
M13	RPLAFSDAGPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	13 (aa 1-27)	-	+	+
M15	RPLAFSDAGPHVHYG--GQV	RLRHLYTSG	15 (aa 1-27)	-	-	+/-
M14	R-HPIPDSSPHVHYG--GQV	RLRHLYTSG	14 (aa 1-26)	-	-	+/-
M43	RPLAFSDAGPHVHYG-GD-I	RLRHLYTSG	43 (aa 1-27)	+	-	+/-
M6	R-----DSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	6 (aa 1-22)	+	-	-
M7	RPLAFSDSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	7 (aa 1-27)	-	-	-

Tabla 4b: (véanse SEQ ID NO:99, 5 y 31 a 40)

	Dominio N-terminal	Núcleo	SEQ ID NO.	Disminución de glucosa	Aumento de lípidos	Formación de CHC
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI	RLRHLYTSG	99 (aa 1-29)	+	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RQRHLYTDD	100 (aa 1-25)	+	-	-
M5	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	5 (aa 1-26)	+	-	-
M31	R-HPIPDSSPLLQ--FGAQV	RLRHLYTSG	31 (aa 1-26)	+	-	+
M32	R-HPIPDSSPLLQ--FGDQV	RLRHLYTSG	32 (aa 1-26)	+	-	-
M33	R-HPIPDSSPLLQ--FGPQV	RLRHLYTSG	33 (aa 1-26)	-	-	+
M34	R-HPIPDSSPLLQ--FGGAV	RLRHLYTSG	34 (aa 1-26)	-	-	+
M35	R-HPIPDSSPLLQ--FGGEV	RLRHLYTSG	35 (aa 1-26)	-	-	+
M36	R-HPIPDSSPLLQ--FGGNV	RLRHLYTSG	36 (aa 1-26)	+	-	+/-
M37	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQA	RLRHLYTSG	37 (aa 1-26)	-	-	+
M38	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQI	RLRHLYTSG	38 (aa 1-26)	-	-	+
M39	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQT	RLRHLYTSG	39 (aa 1-26)	-	-	+
M40	R-HPIPDSSPLLQFGWGQPV	RLRHLYTSG	40 (aa 1-28)	-	+	+

Tabla 4c: (véanse SEQ ID NO:99, 100, 5, 52, 54 a 68, 4, 69, 70 y 53)

	Dominio N-terminal	Núcleo	SEQ ID NO.	Disminución de glucosa	Aumento de lípidos	Formación de CHC
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI	RLRHLYTSG	99 (aa 1-29)	+	+	+
FGF21	HPIDSSPLLQ--FGGQV	RQRLYTDD	100 (aa 1-25)	+	-	-
M5	R-HPIDSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	5 (aa 1-26)	+	-	-
M52	R-----DSSPLLQ--WGDPI	RLRHLYTSG	52 (aa 1-22)	+	+	-
M54	RPLAFSDAGPLLQ--WGDPI	RLRHLYTSG	54 (aa 1-27)	-	+	+
M55	RPLAFSDAGPH--YWGWDPI	RLRHLYTSG	55 (aa 1-27)	-	+	+
M56	RPLAFSDAGP-V-YWGWDPI	RLRHLYTSG	56 (aa 1-27)	-	+	+
M57	RPLAFSDAGP-VT-GWGDPI	RLRHLYTSG	57 (aa 1-27)	-	+	+
M58	RPLAFSDAGP-VHY-WGDPI	RLRHLYTSG	58 (aa 1-27)	-	+	+
M59	RPLAFSDAGPH-H-GWGDPI	RLRHLYTSG	59 (aa 1-27)	-	+	+
M60	RPLAFSDAGPH-HY-WGDPI	RLRHLYTSG	60 (aa 1-27)	-	+	+
M61	RPLAFSDAGPHV--GWGDPI	RLRHLYTSG	61 (aa 1-27)	-	+	+
M62	RPLAFSDAGPHV-Y-WGDPI	RLRHLYTSG	62 (aa 1-27)	-	+	+
M63	RPLAFSDAGPHVH--WGDPI	RLRHLYTSG	63 (aa 1-27)	+	+	+
M64	RPLAFSDSSPLVH--WGDPI	RLRHLYTSG	64 (aa 1-27)	+	+	+
M65	RPLAFSDSSPHVH--WGDPI	RLRHLYTSG	65 (aa 1-27)	-	+	+
M66	RPLAFSDAGPHLQ--WGDPI	RLRHLYTSG	66 (aa 1-27)	+	+	+
M67	RPLAFSDAGPHV---WGDPI	RLRHLYTSG	67 (aa 1-26)	-	-	+/-
M68	RPLAFSDAGPHVHY-WGDPI	RLRHLYTSG	68 (aa 1-28)	-	+	-
M4	RPLAFSDAGPHVHYAWGDPI	RLRHLYTSG	4 (aa 1-29)	+	+	+
M69	R-----DSSPLVHYGWDPI	RLRHLYTSG	69 (aa 1-24)	+	+	-
M70	MR-----DSSPLVHYGWDPI	RLRHLYTSG	70 (aa 1-25)	+	+	-
M53	M-----DSSPLLQ--WGDPI	RLRHLYTSG	192 (aa 1-22)	+	+	-

La tabla 5 ilustra las secuencias peptídicas de variantes adicionales.

Tabla 5: Variantes adicionales (SEQ ID NO:41, 42 y 44-46)

M41:

RPLAFSDAGPHVHYGWDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFIRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALT
VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKN
RGFLPLSHFLPML**PEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS** (SEQ ID NO:41)

M42:

HPIDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFIRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALTVAIK
GVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFL
PLSHFLPML**PEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS** (SEQ ID NO:42)

M44:

RPLAFSDAGPHVHYGWGDP**I**RQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVI
 QILGVKTSRFLCQRPD**G**ALYGS**L**HFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAP
 RGP**A**RFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS (SEQ ID NO:44)

M45:

HP**I**PDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILG
 VKTSRFLCQRPD**G**ALYGS**L**HFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPA
 RFLPLPGLPPALPMVPEEPEDLRGHLES**D**MFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF**E**K (SEQ ID
 NO:45)

M46:

RPLAFSDAGPHVHYGWGDP**I**RQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVI
 QILGVKTSRFLCQRPD**G**ALYGS**L**HFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAP
 RGP**A**RFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYASPMVPEEPEDLRGHLES
 DMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF**E**K (SEQ ID NO:46)

La tabla 6 ilustra las secuencias peptídicas de 3 variantes de FGF19, denominadas M1, M2 y M69. Los datos muestran claramente que estas tres variantes tienen las características deseadas de actividad hipoglucemiante en ratones *db/db*. Estas tres variantes parecen elevar los lípidos en ratones *db/db*.

Tabla 6: Variantes adicionales (SEQ ID NO:1, 2 y 69)

M1:

RPLAFSDASPHVHYGWGDP**I**RLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
 VALRTVAIKGVH**S**VRYLCMGADGKM**Q**GLLQYSEEDCAFEEEEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSL
 SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLES**D**MFSSPLETDSMDPFGLVTGLE
 AVRSPSF**E**K (SEQ ID NO:1 or 139)

M2:

RPLAFSDSSPLVHYGWGDP**I**RLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV
 ALRTVAIKGVH**S**VRYLCMGADGKM**Q**GLLQYSEEDCAFEEEEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSL**S**
 SAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLES**D**MFSSPLETDSMDPFGLVTGLEA
 VRSPSF**E**K (SEQ ID NO:2 or 140)

M69:

RDSSPLVHYGWGDP**I**RLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV**A**LR**T**
 VAIKGVH**S**VRYLCMGADGKM**Q**GLLQYSEEDCAFEEEEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAK**Q**
 RQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLES**D**MFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSP
 SF**E**K (SEQ ID NO:69)

5 Ejemplo 6

El siguiente es un resumen de datos que muestra que FGF19 reduce el peso corporal en ratones obesos inducidos por la dieta y en ratones *ob/ob*, y la actividad de formación de tumores hepáticos y el peso corporal en ratones *db/db*.

A los ratones se les inyectó FGF19 o FGF21 en un vector AAV. El peso corporal se registró 4 semanas después de la inyección.

Tabla 7: FGF19 reduce el peso corporal en ratones obesos inducidos por la dieta y en ratones *ob/ob* (las secuencias se corresponden con los aa 1-29 de SEQ ID NO:99 y los aa 1-25 de SEQ ID NO:100, respectivamente)

	Dominio N-terminal	Núcleo	Disminución del peso corporal en DIO	Disminución del peso corporal en <i>Ob/ob</i>
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI	RLRHLYTSG	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RQRYLYTDD	+	+

5

Tabla 8: Correlación entre el peso corporal y la formación de tumores hepáticos de FGF19, FGF21 y variantes seleccionadas en ratones *db/db* (véase, por ejemplo, SEQ ID NO:99, 100, 5, 6, 32, 52 y 69)

	Dominio N-terminal	Núcleo	SEQ ID NO	Nódulos de tumor hepático	Peso corporal
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI	RLRHLYTSG	99 (aa 1-29)	+	Aumenta
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RQRYLYTDD	100 (aa 1-25)	-	Disminuye
M5	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	5 (aa 1-26)	-	Aumenta
M6	R-----DSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	6 (aa 1-22)	-	Disminuye
M32	R-HPIPDSSPLLQ--FGDQV	RLRHLYTSG	32 (aa 1-26)	-	Disminuye
M52	R-----DSSPLLQ--WGDPI	RLRHLYTSG	52 (aa 1-22)	-	Disminuye
M69	R-----DSSPLVHYGWDPI	RLRHLYTSG	69 (aa 1-24)	-	Aumenta

10 Ejemplo 7

El siguiente es un estudio que muestra que los péptidos variante M5 y variante M69 reducen la glucosa en sangre.

Se inyectó a ratones (*ob/ob*) (por vía subcutánea) M5 (0,1 y 1 mg/kg, s.c.) o FGF19 (1 mg/kg, s.c.), o la variante M69 (0,1 y 1 mg/kg, s.c.) o FGF19 (1 mg/kg, s.c.). Los niveles de glucosa en plasma se midieron a las 2, 4, 7 y 24 horas después de la inyección. Los resultados de la variante M5 y la variante M69 mostraron unos efectos reductores de la glucosa similares a los del FGF19 de tipo salvaje (datos no mostrados).

15

Ejemplo 8

Este ejemplo expone varios polipéptidos variantes y características particulares de los mismos, incluido el efecto de las variantes sobre la disminución de la glucosa, los parámetros del perfil lipídico y la formación de CHC.

En particular, la Tabla 9 compara los datos generados para las variantes M5 (SEQ ID NO:5), M6 (SEQ ID NO:6) y M50 (SEQ ID NO:50) con los datos generados para los polipéptidos variantes correspondientes (indicados como M144, M145, y M146, respectivamente) que tienen delecciones de Arg (R) N-terminales. Solo se enumeran ciertos dominios de secuencia para cada variante: dominio N-terminal, núcleo y región lámina-8/bucle-8/lámina-9.

20

Tabla 9

	Dominio N-terminal	Núcleo	Región de lámina-8/bucle 8/ lámina-9	Disminución de glucosa	Reducción del peso corporal	Aumento de HDL	Aumento de triglicéridos	Formación de CHC
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWGDPI (aa 1-20 de SEQ ID NO:99)	RLRHLYTSG (aa 21-29 de SEQ ID NO:99)	//EEIRPDGYNVY// (aa 102-112 de SEQ ID NO:99)	+	-	+	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ-FGGQV (aa 1-20 de SEQ ID NO:100)	RQRYLYTDD (aa 21-29 de SEQ ID NO:100)	//ELLEDDGYNVY// (aa 97-107 de SEQ ID NO:100)	+	+	-	-	-
M5	R-HPIPDSSPLLQ-FGGQV (aa 1-17 de SEQ ID NO:5)	RLRHLYTSG (aa 18-26 de SEQ ID NO:5)	//EEIRPDGYNVY// (aa 99-109 de SEQ ID NO:5)	+	-	-	-	-
M6	R-----DSSPLLQ-FGGQV (aa 1-14 de SEQ ID NO:6)	RLRHLYTSG (aa 15-23 de SEQ ID NO:6)	//EEIRPDGYNVY// (aa 95-105 de SEQ ID NO:6)	+	-	-	-	-
M50	R-HPIPDSSPLLQ-FGDQV (aa 1-17 de SEQ ID NO:50)	RLRHLYTSG (aa 18-26 de SEQ ID NO:50)	//EEIRPDGYNVY// (aa 99-109 de SEQ ID NO:50)	+	+	-	-	-
M144	--HPIPDSSPLLQ-FGGQV (aa 2-17 de SEQ ID NO:5)	RLRHLYTSG (aa 18-26 de SEQ ID NO:5)	//EEIRPDGYNVY// (aa 99-109 de SEQ ID NO:5)	+	-	-	-	-
M145	-----DSSPLLQ-FGGQV (aa 2-14 de SEQ ID NO:6)	RLRHLYTSG(a a 15-23 de SEQ ID NO:6)	//EEIRPDGYNVY// (aa 95-105 de SEQ ID NO:6)	+	-	-	-	-
M146	--HPIPDSSPLLQ-FGDQV (aa 2-17 de SEQ ID NO:50)	RLRHLYTSG(a a 18-26 de SEQ ID NO:50)	//EEIRPDGYNVY// (aa 99-109 de SEQ ID NO:50)	+	+	-	-	-

Como indican los datos de la tabla 9, la supresión de la Arg (R) N-terminal no tuvo un impacto significativo en la disminución de la glucosa, la reducción del peso corporal, el aumento de HDL y triglicéridos y la formación de CHC.

5 Ejemplo 9

Este ejemplo expone varios péptidos variantes que tienen sustituciones de aminoácidos en la región de bucle 8 de FGF19, junto con el efecto de las variantes sobre el peso corporal, ciertos parámetros metabólicos y la formación de CHC.

Los datos de la tabla 10 están asociados con polipéptidos variantes indicados como M3, M139, M140, M141 y M160. La secuencia de aminoácidos para M3 se establece en otra parte del presente documento, y las secuencias de aminoácidos para M139, M140, M141 y M160 son las siguientes:

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
VALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEILPDGYNVYRSEKHLRPVSL
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLE
AVRSPSFEK (M139) (SEQ ID NO:193);

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
VALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIREDGYNVYRSEKHLRPVSL
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLE
AVRSPSFEK (M140) (SEQ ID NO:194);

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
VALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEILCDGYNVYRSEKHLRPVSL
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLE
AVRSPSFEK (M141) (SEQ ID NO:195); y

RPLAFSDAGPHVHYGWDPIRQRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
 VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEIELEDGYNVYRSEKHRLPVSL
 SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLE
 AVRSPSFEK (M160) (SEQ ID NO:196).

Solo se enumeran los siguientes dominios de secuencia para cada una de las variantes antes mencionadas en la tabla 10: dominio N-terminal, núcleo y región lámina-8/bucle-8/lámina-9. Mientras que los restos aminoácidos particulares que componen la región de bucle 8 no se aceptan universalmente en la literatura, los restos 127-129 de FGF19 se definen en el presente documento como constituyentes de la región de bucle-8.

Tabla 10

	Dominio N-terminal	Núcleo		Disminución de glucosa	Reducción del peso corporal	Aumento de HDL	Aumento de triglicéridos	Formación de CHC
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI (aa 1-20 de SEQ ID NO:99)	RLRHLYTSG (aa 21-29 de SEQ ID NO:99)	//EEIRPDGYNVY// (aa 102-112 de SEQ ID NO:99)	+	-	+	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ-FGGQV (aa 1-20 de SEQ ID NO:100)	RQRYLYTDD (aa 21-29 de SEQ ID NO:100)	//ELLLEDGYNVY// (aa 97-107 de SEQ ID NO:100)	+	+	-	-	-
M3	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI (aa 1-20 de SEQ ID NO:3)	RLRHLYTSG (aa 21-29 de SEQ ID NO:3)	//EEILEDGYNVY// (aa 102-112 de SEQ ID NO:3)	+	+	+	+	+/-
M139	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI (aa 1-20 de SEQ ID NO:193)	RLRHLYTSG (aa 21-29 de SEQ ID NO:193)	//EELPDGYNVY// (aa 102-112 de SEQ ID NO:193)	+	-	+	+	+
M140	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI (aa 1-20 de SEQ ID NO:194)	RLRHLYTSG (aa 21-29 de SEQ ID NO:194)	//EEIREDGYNVY// (aa 102-112 de SEQ ID NO:194)	+	+	+	+	+/-
M141	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI (aa 1-20 de SEQ ID NO:195)	RLRHLYTSG (aa 21-29 de SEQ ID NO:195)	//EEILCDGYNVY// (aa 102-112 de SEQ ID NO:195)	+	-	+	+	+
M160	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI (aa 1-20 de SEQ ID NO:196)	RQRHLYTSG (aa 21-29 de SEQ ID NO:196)	//EEILEDGYNVY// (aa 102-112 de SEQ ID NO:196)	+	+	+	+	-

Haciendo referencia a la tabla 10, la sustitución de P128E parece necesaria para prevenir significativamente la formación de CHC, pero es insuficiente por sí misma para prevenir la formación de CHC. En particular, se observa una mejora en la prevención de la formación de CHC con la sustitución P128E en M140. Por el contrario, la sustitución R127L por sí sola no previene la formación de CHC (ver M139). Como se indica en comparación con M3, una combinación de las sustituciones R127L y P128E disminuye la formación de CHC, pero no elimina la formación de CHC. Sorprendentemente, sin embargo, una combinación de las sustituciones R127L y P128E junto con una sustitución de Gln (Q) por Leu (L) en la región nuclear de FGF19 previene significativamente la formación de CHC (ver M160).

Estos datos indican que la región del bucle 8 de FGF19 desempeña un papel en la formación de CHC. Los restos aminoácidos fuera de la región del bucle-8 (por ejemplo, sustituciones en la región nuclear) pueden mejorar la prevención de la formación de CHC.

M1 (SEQ ID NO:1)

RPLAFSDASPHVHYGWDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
 VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSL
 SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLE
 AVRSPSFEK

M2 (SEQ ID NO:2)

RPLAFSDSSPLVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV
ALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGGLLYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSL
SAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEA
VRSPSFKEK

M3 (SEQ ID NO:3)

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
VALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGGLLYSEEDCAFEIIIILEDGYNVYRSEKHRLPVSL

5 M5 (SEQ ID NO: 5)

RHPIPDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV
ALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGGLLYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAK
QRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRS
PSFEK

M5-R (SEQ ID NO:160)

HPIPDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV
ALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGGLLYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAK
QRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRS
PSFEK

M48 (SEQ ID NO:48)

RDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV
ALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGGLLYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAK
QRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRS
PSFEK

10 K

M49 (SEQ ID NO:49)

RPLAFSDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV
ALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGGLLYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAK
QRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRS
PSFEK

M50 (SEQ ID NO:50)

RHPIPDSSPLLQFGDQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV
ALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGGLLYSEEDCAFEIIIILEDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAK
QRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRS
PSFEK

15 M51 (SEQ ID NO:51)

RHPIPDSSPLLQFGGNVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV
ALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGGLLYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAK
QRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRS
PSFEK

M52 (SEQ ID NO:52)

RDSSPLLQWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALRTVAI
KGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSAKQRQ
LYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFE
K

M53 (SEQ ID NO:192)

MDSSPLLQWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALRTVA
IKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSAKQRQ
LYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFE
K

M69 (SEQ ID NO:69)

RDSSPLVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALRT
VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSAKQ
RQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSP
SFEK

5

M70 (SEQ ID NO:70)

MRDSSPLVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALR
TVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSAK
QRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRS
PSFEK

M71 (SEQ ID NO:71)

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGV
IQILGVKTSRFLCQRPD GALYGS LHFDP EACSFRELLLEDGYNVYQSEAHSLPLHLPGNKSPH
RDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS

10

M72 (SEQ ID NO:72)

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGV
IQILGVKTSRFLCQRPD GALYGS LHFDP EACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPH
RDPAPRGPARFLPLPGLPPAPPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS

M73 (SEQ ID NO:73)

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGV
IQILGVKTSRFLCQRPD GALYGS LHFDP EACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPH
RDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVQDELQGVGGEGCHMHPE
NCKTLLTDIDRTHTEKPVWDGITGE

M75 (SEQ ID NO:75)

RVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALRTVAIKG
VHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSAKQRQLY
KNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK

15

M76 (SEQ ID NO:76)

RGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALRTVAIKGVHVS
YLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFL
PLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK

FGF19 (SEQ ID NO:99)

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSL
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLE
AVRSPSFEK

Ejemplo 10

- 5 Este ejemplo demuestra que la administración de M70 a pacientes humanos da como resultado la supresión de 7a-hidroxi-4-colsten-3-ona (C4), un marcador de la síntesis de ácidos biliares.

10 Sujetos del estudio: Se inscribieron en el estudio adultos sanos en el intervalo de edad de 18 a 65 años y con un peso corporal normal (índice de masa corporal, IMC de 20 a 35). El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Humana en Australia, y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada sujeto. Para la inclusión en el estudio, cada sujeto tenía que estar en buen estado de salud determinado por hallazgos clínicamente significativos del historial médico, examen físico, ECG de 12 derivaciones, hallazgos de laboratorio clínico y signos vitales en la selección. Los sujetos con antecedentes o manifestaciones clínicas de cualquier trastorno metabólico, alérgico, dermatológico, hepático, renal, hematológico, pulmonar, cardiovascular, GI, neurológico o psiquiátrico importante fueron excluidos de la inscripción.

15 Diseño del estudio: El estudio fue un diseño aleatorio, con ocultación doble, controlado con placebo. La preselección de los sujetos se realizó de 7 a 30 días antes del ingreso y las evaluaciones de referencia se realizaron antes del tratamiento. A cada sujeto se le administró una inyección subcutánea de M70 en dosis de 3 mg/día en una sola dosis en embolada diariamente durante 7 días. Las muestras de sangre se recogieron en tubos heparinizados a través de un catéter permanente. Se analizaron muestras de sangre tomadas el día 1 y el día 7 a las 4,5 horas o 24 horas
20 después de la administración de M70 o placebo. Los niveles séricos de 7a-hidroxi-4-colesten-3-ona (C4) se usaron para controlar la actividad enzimática de CYP7A1 (síntesis de ácidos biliares). Se analizaron a partir de muestras de suero individuales después de la extracción de la muestra, seguida de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) como se describió anteriormente (Galman *et al.* (2003), J. Lipid Res., 2003, 44(4):859-866).

25 Resultados: Los datos proporcionados en la figura 6 muestran que los días 1 y 7, tanto a las 4,5 horas como a las 24 horas después de la dosis, los niveles séricos de C4 se suprimieron significativamente en los pacientes, en comparación con los pacientes que recibieron un placebo.

Ejemplo 11

Este ejemplo muestra la activación de la señalización de FGFR4- β -klotho de ratón por FGF19, M3 y M70 en una línea celular de mioblastos de rata.

30 Métodos: Se realizó un ensayo de luciferasa ELK en células L6 transfectadas transitoriamente con FGFR4 de ratón, β -klotho y construcciones indicadoras que contenían 5xUAS luciferasa y dominio de unión a ADN GAL4 (DBD) fusionado con ELK1. En este sistema, la actividad luciferasa está regulada por la cinasa regulada por una señal extracelular fosforilada endógena (ERK). Las células se incubaron con ligandos durante 6 horas antes de lisarlas para medir la actividad luciferasa.

35 Se utilizó un ensayo de activación de receptores basado en células para evaluar la capacidad del FGFR4 de ratón para mediar en la señalización dependiente de ligando en presencia de β -klotho. Para ello, se transfectó una línea celular de mioblastos L6 de rata, que carece de expresión endógena de estas proteínas, con ADN que codifican FGFR4 y β -klotho de ratón, así como con plásmidos que contenían un sistema indicador basado en un factor de transcripción químico dependiente de Elk1.

40 Después de la transfección, se analizó la respuesta de concentración de la expresión de luciferasa dependiente de ligando en lisados de células enteras en presencia de sustrato de luciferina.

Resultados: Se descubrió que la coexpresión de FGFR4 y β -klotho en células L6 potencia la activación de las vías de señalización intracelulares por M3, M70 y FGF19 (EC₅₀ = 20, 38 y 53 pM, respectivamente (ver Tabla 11 y FIG. 7).

Tabla 11: La coexpresión del complejo de FGFR4/ β -klotho de ratón en células L6 potencia la activación de vías de señalización intracelular por FGF19, M3 y M70.

Ligando	FGFR4/ β klotho	
	CE ₅₀ (pM)	E _{max} (cambio en número de veces de la potenciación)
FGF19	52,5 \pm 0,01	1,82 \pm 0,09
M3	19,8 \pm 0,04	1,68 \pm 0,04
M70	38,3 \pm 0,12	1,85 \pm 0,14
CE ₅₀ = concentración eficaz semimáxima; E _{max} = máxima eficacia. Los datos se expresan como media \pm DE		

Estos datos sugieren que la formación de un complejo ternario entre los correceptores FGFR4- β -klotho y los ligandos análogos es importante para la activación potente de la señalización intracelular.

5 Lista de secuencias

- <110> NGM Biopharmaceuticals, Inc.
LING, Lei
LUO, Jian
- 10 <120> Métodos para modular la homeostasis de los ácidos biliares y el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionados con los ácidos biliares
- <130> 13370-007-228
- <140>
<141>
- 15 <150> 61/746,499
<151> 2012-12-27
- <150> 61/779,604
<151> 2013-03-13
- <150> 61/887,129
<151> 2013-10-04
- 20 <160> 196
- <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
<211> 194
<212> PRT
- 25 <213> Homo sapiens
- <400> 1

ES 2 915 851 T3

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180 185 190

Glu Lys

<210> 2

<211> 194

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

5

ES 2 915 851 T3

```

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
          20          25          30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
          35          40          45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
          50          55          60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65          70          75          80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
          85          90          95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
          100          105          110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
          115          120          125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
          130          135          140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145          150          155          160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
          165          170          175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
          180          185          190

```

Glu Lys

<210> 3

<211> 194

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

ES 2 915 851 T3

```

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
          20          25          30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
          35          40          45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
          50          55          60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65          70          75          80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
          85          90          95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
          100          105          110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
          115          120          125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
130          135          140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145          150          155          160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
          165          170          175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
          180          185          190

Glu Lys

```

```

5 <210> 4
  <211> 194
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 4

```

ES 2 915 851 T3

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180 185 190

Glu Lys

5 <210> 5
<211> 191
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 5

ES 2 915 851 T3

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

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

5 <210> 6
<211> 187
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 6

ES 2 915 851 T3

```

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

His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg
          20          25          30

Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His
          35          40          45

Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys
          50          55          60

Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met
65          70          75          80

Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu
          85          90          95

Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu
          100          105          110

Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg
          115          120          125

Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro
          130          135          140

Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser
145          150          155          160

Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly
          165          170          175

Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
          180          185

```

```

<210> 7
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 7

```

ES 2 915 851 T3

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly
1 5 10 15

Gln Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 8
<211> 191
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

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

Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
20 25 30

5

ES 2 915 851 T3

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 9
<211> 193
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

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

Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu
20 25 30

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala
35 40 45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu
50 55 60

ES 2 915 851 T3

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met
65 70 75 80

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp
85 90 95

Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg
100 105 110

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg
115 120 125

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro
130 135 140

Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu
145 150 155 160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro
165 170 175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu
180 185 190

Lys

<210> 10
<211> 193
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly
1 5 10 15

Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu
20 25 30

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala
35 40 45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu
50 55 60

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met
65 70 75 80

5

ES 2 915 851 T3

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp
85 90 95

Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg
100 105 110

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg
115 120 125

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro
130 135 140

Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu
145 150 155 160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro
165 170 175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu
180 185 190

Lys

<210> 11
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

ES 2 915 851 T3

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 12
<211> 194
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
115 120 125

ES 2 915 851 T3

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180 185 190

Glu Lys

<210> 13
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 13

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly
1 5 10 15

Gln Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

ES 2 915 851 T3

<210> 14
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 14

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro His Val His Tyr Gly Gly Gln
 1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
 50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
 65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
 85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
 100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
 115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
 130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
 145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
 165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

10 <210> 15
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 15

ES 2 915 851 T3

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

Gln Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 16
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 16

ES 2 915 851 T3

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 17
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17

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

ES 2 915 851 T3

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 18
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Tyr Gly Trp Gly Asp
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

5

ES 2 915 851 T3

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 19
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

ES 2 915 851 T3

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 20
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

ES 2 915 851 T3

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 21
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

ES 2 915 851 T3

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 22
<211> 193
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22

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

Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu
20 25 30

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala
35 40 45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu
50 55 60

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met
65 70 75 80

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp
85 90 95

Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg
100 105 110

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg
115 120 125

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro
130 135 140

Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu
145 150 155 160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro
165 170 175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu
180 185 190

Lys

<210> 23

ES 2 915 851 T3

<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

5

<210> 24
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

10

ES 2 915 851 T3

```

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His His Tyr Trp Gly Asp
1          5          10          15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
          20          25          30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
          35          40          45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50          55          60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65          70          75          80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
          85          90          95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
          100          105          110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
          115          120          125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130          135          140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145          150          155          160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
          165          170          175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
          180          185          190

```

```

<210> 25
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 25

```

5

ES 2 915 851 T3

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 26
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

5

ES 2 915 851 T3

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 27
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

ES 2 915 851 T3

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 28
<211> 191
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28

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

Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
85 90 95

ES 2 915 851 T3

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 29
<211> 193
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 29

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

Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu
20 25 30

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala
35 40 45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu
50 55 60

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met
65 70 75 80

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp
85 90 95

Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg
100 105 110

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg
115 120 125

ES 2 915 851 T3

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro
130 135 140

Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu
145 150 155 160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro
165 170 175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu
180 185 190

Lys

<210> 30
<211> 194
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
130 135 140

ES 2 915 851 T3

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180 185 190

Glu Lys

<210> 31
<211> 191
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 31

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Ala Gln
1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

10

<210> 32

ES 2 915 851 T3

<211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 32

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

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
 50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
 65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
 85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
 100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
 115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
 130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
 145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
 165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

5

<210> 33
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 33

ES 2 915 851 T3

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

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 34
<211> 191
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Ala

ES 2 915 851 T3

```

1           5           10           15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
      20           25           30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
      35           40           45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
      50           55           60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
      65           70           75           80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
      85           90           95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
      100          105          110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
      115          120          125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
      130          135          140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
      145          150          155          160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
      165          170          175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
      180          185          190

```

```

<210> 35
<211> 191
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 35

```

```

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Glu
1           5           10           15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
      20           25           30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly

```

ES 2 915 851 T3

35	40	45
Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr		
50	55	60
Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala		
65	70	75
Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala		
	85	90
Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu		
	100	105
Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu		
	115	120
Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu		
	130	135
Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser		
	145	150
Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly		
	165	170
Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys		
	180	185

<210> 36
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 36

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Asn
1 5 10 15
Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
20 25 30
Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
35 40 45
Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
50 55 60
Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala

ES 2 915 851 T3

```

65              70              75              80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
      85              90              95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
      100              105              110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
      115              120              125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
      130              135              140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
      145              150              155              160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
      165              170              175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
      180              185              190

```

```

<210> 37
<211> 191
5 <212> PRT
  <213> Homo sapiens
<400> 37

```

```

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

Ala Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
      20      25      30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
      35      40      45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
      50      55      60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65      70      75      80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
      85      90      95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu

```

ES 2 915 851 T3

100

105

110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 38
<211> 191
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 38

5

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

Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu

ES 2 915 851 T3

130

135

140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 39

<211> 191

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

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

Thr Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

ES 2 915 851 T3

<210> 40
 <211> 193
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 40

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

Gln Pro Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu
 20 25 30

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala
 35 40 45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu
 50 55 60

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met
 65 70 75 80

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp
 85 90 95

Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg
 100 105 110

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg
 115 120 125

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro
 130 135 140

Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu
 145 150 155 160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro
 165 170 175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu
 180 185 190

Lys

<210> 41
 <211> 182
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 41

ES 2 915 851 T3

```

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
          20          25          30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
          35          40          45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
          50          55          60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65          70          75          80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
          85          90          95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
          100          105          110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
          115          120          125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
          130          135          140

Pro Met Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp
145          150          155          160

Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg
          165          170          175

Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
          180

```

```

<210> 42
<211> 178
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 42

```

ES 2 915 851 T3

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

Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys
20 25 30

Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln
35 40 45

Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val
50 55 60

Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp
65 70 75 80

Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe
85 90 95

Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys
100 105 110

His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr
115 120 125

Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro
130 135 140

Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser
145 150 155 160

Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr
165 170 175

Ala Ser

<210> 43
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 43

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

Asp Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

5

ES 2 915 851 T3

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 44
<211> 185
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 44

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

Gly Asp Pro Ile Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln
20 25 30

Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala
35 40 45

Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro
50 55 60

ES 2 915 851 T3

Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln
65 70 75 80

Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala
85 90 95

Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln
100 105 110

Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro
115 120 125

His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro
130 135 140

Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln
145 150 155 160

Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser
165 170 175

Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
180 185

<210> 45
<211> 193
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45

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

Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His
20 25 30

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser
35 40 45

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln
50 55 60

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly
65 70 75 80

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg
85 90 95

ES 2 915 851 T3

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His
100 105 110

Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro
115 120 125

Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro
130 135 140

Ala Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu
145 150 155 160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro
165 170 175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu
180 185 190

Lys

<210> 46
<211> 232
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 46

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

Gly Asp Pro Ile Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln
20 25 30

Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala
35 40 45

Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro
50 55 60

Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln
65 70 75 80

Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala
85 90 95

Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln
100 105 110

ES 2 915 851 T3

Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro
115 120 125

His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro
130 135 140

Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln
145 150 155 160

Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser
165 170 175

Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser Pro Met Val Pro Glu Glu Pro
180 185 190

Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu
195 200 205

Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala
210 215 220

Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
225 230

<210> 47
<211> 190
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 47

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

Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys
20 25 30

Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln
35 40 45

Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val
50 55 60

Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp
65 70 75 80

Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe
85 90 95

ES 2 915 851 T3

Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys
100 105 110

His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr
115 120 125

Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro
130 135 140

Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp
145 150 155 160

Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu
165 170 175

Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 48
<211> 187
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 48

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

His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg
20 25 30

Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His
35 40 45

Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys
50 55 60

Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met
65 70 75 80

Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu
85 90 95

Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu
100 105 110

Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg
115 120 125

ES 2 915 851 T3

Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro
130 135 140

Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser
145 150 155 160

Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly
165 170 175

Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185

<210> 49
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 49

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly
1 5 10 15

Gln Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

ES 2 915 851 T3

<210> 50
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 50

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

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
 50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
 65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
 85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
 100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
 115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
 130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
 145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
 165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 51
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 51

ES 2 915 851 T3

```

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

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
          20          25          30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
          35          40          45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
          50          55          60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65          70          75          80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
          85          90          95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
          100          105          110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
          115          120          125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130          135          140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145          150          155          160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
          165          170          175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
          180          185          190

```

```

<210> 52
<211> 187
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 52

```

5

ES 2 915 851 T3

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

His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg
20 25 30

Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His
35 40 45

Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys
50 55 60

Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met
65 70 75 80

Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu
85 90 95

Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu
100 105 110

Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg
115 120 125

Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro
130 135 140

Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser
145 150 155 160

Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly
165 170 175

Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185

<210> 53
<211> 189
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 53

Met Asp Ser Ser Pro Leu Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg
1 5 10 15

Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe
20 25 30

5

ES 2 915 851 T3

Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser
35 40 45

Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala
50 55 60

Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly
65 70 75 80

Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu
85 90 95

Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His
100 105 110

Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys
115 120 125

Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met
130 135 140

Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met
145 150 155 160

Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val
165 170 175

Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185

<210> 54
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 54

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

ES 2 915 851 T3

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 55
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 55

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Tyr Gly Trp Gly Asp
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

ES 2 915 851 T3

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 56
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

ES 2 915 851 T3

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 57
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 57

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

ES 2 915 851 T3

<210> 58
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 58

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
 50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
 65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
 85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
 100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
 115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 59
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 59

ES 2 915 851 T3

```

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
          20          25          30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
          35          40          45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
          50          55          60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65          70          75          80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
          85          90          95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
          100          105          110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
          115          120          125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130          135          140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145          150          155          160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
          165          170          175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
          180          185          190

```

```

<210> 60
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 60

```

ES 2 915 851 T3

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His His Tyr Trp Gly Asp
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 61
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 61

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

5

ES 2 915 851 T3

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 62
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 62

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

ES 2 915 851 T3

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 63
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 63

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

ES 2 915 851 T3

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 64
<211> 192
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 64

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

ES 2 915 851 T3

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 65
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 65

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

ES 2 915 851 T3

<210> 66
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 66

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

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
 50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
 65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
 85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
 100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
 115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 67
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 67

ES 2 915 851 T3

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

Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 68
<211> 193
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 68

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Trp Gly

ES 2 915 851 T3

```

1           5           10           15

Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu
      20           25           30

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala
      35           40           45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu
      50           55           60

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met
      65           70           75           80

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp
      85           90           95

Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg
      100          105          110

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg
      115          120          125

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro
      130          135          140

Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu
      145          150          155          160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro
      165          170          175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu
      180          185          190

```

Lys

```

<210> 69
<211> 189
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<400> 69

```

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

```

Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe

ES 2 915 851 T3

20 25 30

Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser
35 40 45

Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala
50 55 60

Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly
65 70 75 80

Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu
85 90 95

Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His
100 105 110

Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys
115 120 125

Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met
130 135 140

Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met
145 150 155 160

Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val
165 170 175

Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185

<210> 70
<211> 190
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 70

Met Arg Asp Ser Ser Pro Leu Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile
1 5 10 15

Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys
20 25 30

Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln
35 40 45

Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val

ES 2 915 851 T3

50

55

60

Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp
65 70 75 80

Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe
85 90 95

Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys
100 105 110

His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr
115 120 125

Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro
130 135 140

Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp
145 150 155 160

Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu
165 170 175

Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 71
<211> 181
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 71

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

Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His
20 25 30

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser
35 40 45

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln
50 55 60

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly
65 70 75 80

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg

ES 2 915 851 T3

	85		90		95
Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His	100		105		110
Ser Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro	115		120		125
Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro	130		135		140
Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val	145		150		155
Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser	165		170		175
Pro Ser Tyr Ala Ser	180				

<210> 72
 <211> 181
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 72

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val	1	5	10	15
Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His	20	25	30	
Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser	35	40	45	
Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln	50	55	60	
Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly	65	70	75	80
Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg	85	90	95	
Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His	100	105	110	
Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro				

ES 2 915 851 T3

115

120

125

Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro
130 135 140

Ala Pro Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val
145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser
165 170 175

Pro Ser Tyr Ala Ser
180

<210> 73
<211> 212
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 73

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

Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His
20 25 30

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser
35 40 45

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln
50 55 60

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly
65 70 75 80

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg
85 90 95

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His
100 105 110

Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro
115 120 125

Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro
130 135 140

Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val

ES 2 915 851 T3

145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Val Gln Asp Glu Leu Gln Gly
165 170 175

Val Gly Gly Glu Gly Cys His Met His Pro Glu Asn Cys Lys Thr Leu
180 185 190

Leu Thr Asp Ile Asp Arg Thr His Thr Glu Lys Pro Val Trp Asp Gly
195 200 205

Ile Thr Gly Glu
210

<210>	74
<211>	189
<212>	PRT
<213>	Homo sapiens

<400> 74

Arg Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg
1 5 10 15

Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe
20 25 30

Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser
35 40 45

Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala
50 55 60

Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly
65 70 75 80

Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu
85 90 95

Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His
100 105 110

Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys
115 120 125

Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met
130 135 140

Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met

ES 2 915 851 T3

145 150 155 160

Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val
165 170 175

Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185

<210> 75
<211> 184
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 75

Arg Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr
1 5 10 15

Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala
20 25 30

Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu
35 40 45

Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His
50 55 60

Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu
65 70 75 80

Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro
85 90 95

Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser
100 105 110

Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu
115 120 125

Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro
130 135 140

Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu
145 150 155 160

Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala
165 170 175

Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180

10

<210> 76

ES 2 915 851 T3

<211> 179
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 76

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

Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp
20 25 30

Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val
35 40 45

Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu
50 55 60

Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu
65 70 75 80

Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val
85 90 95

Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys
100 105 110

Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe
115 120 125

Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly
130 135 140

His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met
145 150 155 160

Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser
165 170 175

5 Phe Glu Lys

<210> 77
<211> 175
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10

<400> 77

ES 2 915 851 T3

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

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
20 25 30

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
35 40 45

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
50 55 60

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
65 70 75 80

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
85 90 95

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
100 105 110

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
115 120 125

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
130 135 140

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
145 150 155 160

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
165 170 175

<210> 78
<211> 188
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 78

Arg Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu
1 5 10 15

Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu
20 25 30

Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala
35 40 45

5

ES 2 915 851 T3

His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile
50 55 60

Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys
65 70 75 80

Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu
85 90 95

Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg
100 105 110

Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn
115 120 125

Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val
130 135 140

Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe
145 150 155 160

Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr
165 170 175

Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185

<210> 79
<211> 187
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 79

Arg Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg
1 5 10 15

His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg
20 25 30

Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His
35 40 45

Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys
50 55 60

Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met
65 70 75 80

ES 2 915 851 T3

Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu
85 90 95

Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu
100 105 110

Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg
115 120 125

Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro
130 135 140

Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser
145 150 155 160

Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly
165 170 175

Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185

<210> 80
<211> 186
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 80

Arg Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His
1 5 10 15

Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile
20 25 30

Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser
35 40 45

Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly
50 55 60

Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln
65 70 75 80

Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile
85 90 95

Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro
100 105 110

ES 2 915 851 T3

Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly
115 120 125

Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu
130 135 140

Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser
145 150 155 160

Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu
165 170 175

Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185

<210> 81
<211> 185
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 81

Arg His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu
1 5 10 15

Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg
20 25 30

Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu
35 40 45

Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val
50 55 60

His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly
65 70 75 80

Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg
85 90 95

Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val
100 105 110

Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe
115 120 125

Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu
130 135 140

ES 2 915 851 T3

Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro
145 150 155 160

Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu
165 170 175

Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185

<210> 82
<211> 194
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 82

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Ala Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp
1 5 10 15

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180 185 190

Glu Lys

<210> 83

ES 2 915 851 T3

<211> 194
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 83

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
 20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
 35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
 50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
 65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
 85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
 100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
 115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
 130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
 145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
 165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
 180 185 190

Glu Lys

<210> 84
 <211> 194
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 84

ES 2 915 851 T3

```

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
20          25          30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35          40          45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50          55          60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65          70          75          80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85          90          95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100          105          110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
115          120          125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
130          135          140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145          150          155          160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165          170          175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180          185          190

```

Glu Lys

```

<210> 85
<211> 194
5 <212> PRT
  <213> Homo sapiens
<400> 85

```

ES 2 915 851 T3

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180 185 190

Glu Lys

<210> 86

<211> 194

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

5

ES 2 915 851 T3

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

Gly Ala Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180 185 190

Glu Lys

<210> 87
<211> 167
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 87

ES 2 915 851 T3

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

Gly Asp Ala Ile Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu
20 25 30

Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser
35 40 45

Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu
50 55 60

Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp
65 70 75 80

Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu
85 90 95

Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro
100 105 110

Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu
130 135 140

Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val
145 150 155 160

Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
165

<210> 88
<211> 194
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 88

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro Ala Gly
20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35 40 45

5

ES 2 915 851 T3

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ala His Phe Leu
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180 185 190

Glu Lys

<210> 89
<211> 194
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 89

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro Ala Gly
20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50 55 60

5

ES 2 915 851 T3

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser Ala Phe Leu
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180 185 190

Glu Lys

<210> 90
<211> 194
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 90

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65 70 75 80

ES 2 915 851 T3

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Ala Gln
115 120 125

Ala Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180 185 190

Glu Lys

<210> 91
<211> 194
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 91

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85 90 95

ES 2 915 851 T3

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Ala Gln
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ala His Phe Leu
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180 185 190

Glu Lys

<210> 92
<211> 194
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 92

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

ES 2 915 851 T3

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Ala Gln
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser Ala Phe Leu
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180 185 190

Glu Lys

<210> 93
<211> 194
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 93

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
115 120 125

ES 2 915 851 T3

Ala Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ala His Phe Leu
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180 185 190

Glu Lys

<210> 94
<211> 194
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 94

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ala Ala Phe Leu
130 135 140

ES 2 915 851 T3

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180 185 190

Glu Lys

<210> 95
<211> 194
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 95

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Ala Gln
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser Ala Phe Leu
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180 185 190

Glu Lys

ES 2 915 851 T3

<210> 96
 <211> 194
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 96

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
 20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
 35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
 50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
 65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
 85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
 100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Ala Gln
 115 120 125

Ala Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ala His Phe Leu
 130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
 145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
 165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
 180 185 190

Glu Lys

10

<210> 97
 <211> 194
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

<400> 97

ES 2 915 851 T3

```

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
          20          25          30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
          35          40          45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
          50          55          60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65          70          75          80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
          85          90          95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
          100          105          110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Ala Gln
          115          120          125

Ala Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser Ala Phe Leu
          130          135          140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145          150          155          160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
          165          170          175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
          180          185          190          Glu Lys

```

```

5 <210> 98
  <211> 194
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 98

```

ES 2 915 851 T3

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Ala Gln
115 120 125

Ala Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ala Ala Phe Leu
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180 185 190

Glu Lys

<210> 99
<211> 194
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 99

ES 2 915 851 T3

```

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
          20          25          30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
          35          40          45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
          50          55          60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65          70          75          80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
          85          90          95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
          100          105          110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
          115          120          125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
130          135          140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145          150          155          160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
          165          170          175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
          180          185          190

```

Glu Lys

```

<210> 100
<211> 181
5 <212> PRT
  <213> Homo sapiens
<400> 100

```

ES 2 915 851 T3

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

Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His
20 25 30

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser
35 40 45

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln
50 55 60

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly
65 70 75 80

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg
85 90 95

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His
100 105 110

Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro
115 120 125

Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro
130 135 140

Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val
145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser
165 170 175

Pro Ser Tyr Ala Ser
180

<210> 101
<211> 4
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 101

Val His Tyr Gly
1

10 <210> 102
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 102

15 Asp Ala Ser Pro His Val His Tyr Gly
1 5

<210> 103
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 103
 Asp Ser Ser Pro Leu Val His Tyr Gly
 1 5

<210> 104
 <211> 7
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 104
 Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln
 1 5

15 <210> 105
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 105
 Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val
 20 1 5 10

<210> 106
 <211> 5
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens
 <400> 106
 Arg His Pro Ile Pro
 1 5

<210> 107
 <211> 4
 30 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 107
 His Pro Ile Pro
 1

35 <210> 108
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 108
 Arg Pro Leu Ala Phe
 1 5

```

<210> 109
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
5 <400> 109
Pro Leu Ala Phe
1

<210> 110
<211> 6
10 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 110
Met Asp Ser Ser Pro Leu
1 5

15 <210> 111
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 111
Met Ser Asp Ser Ser Pro Leu
20 1 5

<210> 112
<211> 6
25 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 112
Ser Asp Ser Ser Pro Leu
1 5

30 <210> 113
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 113
Met Ser Ser Pro Leu
1 5

35
<210> 114
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

40 <400> 114
Ser Ser Pro Leu
1

```


<210> 115
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 115
 Arg Asp Ser Ser
 1

<210> 116
 <211> 4
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 116
 Met Asp Ser Ser
 1

15 <210> 117
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 117
 Met Arg Asp Ser Ser
 20 1 5

<210> 118
 <211> 5
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens
 <400> 118
 Met Ser Ser Pro Leu
 1 5

30 <210> 119
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 119
 Met Asp Ser Ser Pro Leu
 1 5

35
 <210> 120
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 120
 Met Ser Asp Ser Ser Pro Leu
 1 5

<210> 121
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 121
 Asp Ser Ser Pro Leu
 1 5

<210> 122
 <211> 5
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 122
 Asp Ala Ser Pro His
 1 5

15 <210> 123
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 123
 Arg Asp Ser Ser
 20 1

<210> 124
 <211> 4
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 124
 Met Asp Ser Ser
 1

30 <210> 125
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 125
 Met Arg Asp Ser Ser
 1 5

35 <210> 126
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 126
 Met Asp Ser Ser Pro Leu
 1 5

<210> 127
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 127
 Met Ser Asp Ser Ser Pro Leu
 1 5

<210> 128
 <211> 5
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 128
 Met Ser Ser Pro Leu
 1 5

15 <210> 129
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia conectora
 <400> 129
 Gly Ser Gly Gly Ser
 1 5

25 <210> 130
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia conectora
 30 <400> 130
 Gly Gly Gly Ser
 1

35 <210> 131
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia conectora
 <400> 131
 Gly Gly Ser Gly
 40 1

<210> 132
 <211> 5
 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia conectora

<400> 132

Gly Gly Ser Gly Gly

5 1 5

<210> 133

<211> 5

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia conectora

<400> 133

Gly Ser Gly Ser Gly

1 5

15

<210> 134

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia conectora

<400> 134

Gly Ser Gly Gly Gly

1 5

25

<210> 135

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia conectora

<400> 135

Gly Ser Ser Ser Gly

1 5

35 <210> 136

<211> 32

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

40 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador directo

<400> 136

ccgactagtc accatgcgga gcgggtgtgt gg 32

<210> 137

<211> 41

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador inverso

5 <400> 137

ataagaatgc ggccgcttac ttctcaaagc tgggactcct c 41

<210> 138

<211> 186

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 138

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

Leu	Tyr	Thr	Ser	Gly	Pro	His	Gly	Leu	Ser	Ser	Cys	Phe	Leu	Arg	Ile
			20					25					30		

Arg	Ala	Asp	Gly	Val	Val	Asp	Cys	Ala	Arg	Gly	Gln	Ser	Ala	His	Ser
		35					40					45			

Leu	Leu	Glu	Ile	Lys	Ala	Val	Ala	Leu	Arg	Thr	Val	Ala	Ile	Lys	Gly
	50					55					60				

Val	His	Ser	Val	Arg	Tyr	Leu	Cys	Met	Gly	Ala	Asp	Gly	Lys	Met	Gln
65					70					75					80

Gly	Leu	Leu	Gln	Tyr	Ser	Glu	Glu	Asp	Cys	Ala	Phe	Glu	Glu	Glu	Ile
			85						90					95	

Arg	Pro	Asp	Gly	Tyr	Asn	Val	Tyr	Arg	Ser	Glu	Lys	His	Arg	Leu	Pro
			100					105					110		

Val	Ser	Leu	Ser	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Gln	Leu	Tyr	Lys	Asn	Arg	Gly
		115					120					125			

Phe	Leu	Pro	Leu	Ser	His	Phe	Leu	Pro	Met	Leu	Pro	Met	Val	Pro	Glu
	130					135					140				

Glu	Pro	Glu	Asp	Leu	Arg	Gly	His	Leu	Glu	Ser	Asp	Met	Phe	Ser	Ser
145					150					155					160

Pro	Leu	Glu	Thr	Asp	Ser	Met	Asp	Pro	Phe	Gly	Leu	Val	Thr	Gly	Leu
				165					170					175	

Glu	Ala	Val	Arg	Ser	Pro	Ser	Phe	Glu	Lys
		180						185	

15 <210> 139

<211> 194

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

ES 2 915 851 T3

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180 185 190

Glu Lys

- 5 <210> 140
- <211> 194
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 140

ES 2 915 851 T3

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180 185 190

Glu Lys

- 5 <210> 141
<211> 188
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 141

ES 2 915 851 T3

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

Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu
20 25 30

Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala
35 40 45

His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile
50 55 60

Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys
65 70 75 80

Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu
85 90 95

Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg
100 105 110

Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn
115 120 125

Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val
130 135 140

Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe
145 150 155 160

Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr
165 170 175

Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185

- 5 <210> 142
<211> 193
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 142

ES 2 915 851 T3

```

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

Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu
          20          25          30

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala
          35          40          45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu
          50          55          60

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met
65          70          75          80

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp
          85          90          95

Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg
          100          105          110

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg
          115          120          125

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro
130          135          140

Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu
145          150          155          160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro
          165          170          175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu
180          185          190

```

Lys

- 5 <210> 143
- <211> 191
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 143

ES 2 915 851 T3

```

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

Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
          20          25          30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
          35          40          45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
          50          55          60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65          70          75          80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
          85          90          95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
          100          105          110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
          115          120          125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130          135          140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145          150          155          160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
          165          170          175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
          180          185          190

```

```

5 <210> 144
  <211> 194
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 144

```

ES 2 915 851 T3

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

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180 185 190

Glu Lys

<210> 145

<211> 193

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

ES 2 915 851 T3

```

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly
1          5          10          15

Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu
          20          25          30

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala
          35          40          45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu
          50          55          60

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met
65          70          75          80

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp
          85          90          95

Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg
          100          105          110

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg
          115          120          125

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro
130          135          140

Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu
145          150          155          160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro
          165          170          175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu
          180          185          190

```

Lys

```

<210> 146
<211> 192
5 <212> PRT
  <213> Homo sapiens
<400> 146

```

ES 2 915 851 T3

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly
1 5 10 15

Gln Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 147

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro His Val His Tyr Gly Gly Gln
1 5 10 15

ES 2 915 851 T3

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 148

<211> 187

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

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

His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg
20 25 30

Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His
35 40 45

ES 2 915 851 T3

Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys
50 55 60

Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met
65 70 75 80

Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu
85 90 95

Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu
100 105 110

Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg
115 120 125

Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro
130 135 140

Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser
145 150 155 160

Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly
165 170 175

Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185

<210> 149
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 149

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly
1 5 10 15

Gln Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

ES 2 915 851 T3

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 150

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Ala Gln
1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
100 105 110

ES 2 915 851 T3

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 151

<211> 191

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

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

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130 135 140

ES 2 915 851 T3

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 152
<211> 191
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 152

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

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 153
<211> 191
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 915 851 T3

<400> 153

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Ala
1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 154

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 154

5

ES 2 915 851 T3

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Glu
1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 155

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

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

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser

ES 2 915 851 T3

20

25

30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 156

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

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

Ala Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr

5

ES 2 915 851 T3

50

55

60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 157

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

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

Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala

ES 2 915 851 T3

85

90

95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 158

<211> 191

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

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

Thr Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu

ES 2 915 851 T3

115

120

125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 159

<211> 193

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 159

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

Gln Pro Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu
20 25 30

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala
35 40 45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu
50 55 60

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met
65 70 75 80

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp
85 90 95

Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg
100 105 110

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg
115 120 125

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro
130 135 140

Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu

ES 2 915 851 T3

145 150 155 160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro
165 170 175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu
180 185 190

Lys

<210> 160

<211> 190

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 160

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

Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys
20 25 30

Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln
35 40 45

Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val
50 55 60

Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp
65 70 75 80

Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe
85 90 95

Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys
100 105 110

His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr
115 120 125

Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro
130 135 140

Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp
145 150 155 160

Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu
165 170 175

Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

5

10

ES 2 915 851 T3

<210> 161
 <211> 186
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 161

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

Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile
 20 25 30

Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser
 35 40 45

Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly
 50 55 60

Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln
 65 70 75 80

Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile
 85 90 95

Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro
 100 105 110

Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly
 115 120 125

Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu
 130 135 140

Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser
 145 150 155 160

Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu
 165 170 175

Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185

<210> 162
 <211> 190
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 162

ES 2 915 851 T3

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

Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys
20 25 30

Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln
35 40 45

Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val
50 55 60

Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp
65 70 75 80

Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe
85 90 95

Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys
100 105 110

His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr
115 120 125

Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro
130 135 140

Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp
145 150 155 160

Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu
165 170 175

Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 163

<211> 192

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

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

ES 2 915 851 T3

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 164

<211> 192

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 164

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
35 40 45

ES 2 915 851 T3

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 165

<211> 190

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro His Val His Tyr Gly Gly Gln Val
1 5 10 15

Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys
20 25 30

Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln
35 40 45

Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val
50 55 60

Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp
65 70 75 80

ES 2 915 851 T3

Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe
85 90 95

Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys
100 105 110

His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr
115 120 125

Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro
130 135 140

Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp
145 150 155 160

Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu
165 170 175

Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185 190

<210> 166
<211> 188
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 166

Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu
1 5 10 15

Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu
20 25 30

Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala
35 40 45

His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile
50 55 60

Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys
65 70 75 80

Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu
85 90 95

Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg
100 105 110

ES 2 915 851 T3

Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn
115 120 125

Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val
130 135 140

Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe
145 150 155 160

Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr
165 170 175

Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180 185

<210> 167

<211> 183

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr
1 5 10 15

Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp
20 25 30

Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu
35 40 45

Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser
50 55 60

Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu
65 70 75 80

Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp
85 90 95

Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu
100 105 110

Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro
115 120 125

Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu
130 135 140

ES 2 915 851 T3

Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu
145 150 155 160

Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val
165 170 175

Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
180

<210> 168

<211> 174

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

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

Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln
20 25 30

Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val
35 40 45

Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp
50 55 60

Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe
65 70 75 80

Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys
85 90 95

His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr
100 105 110

Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro
115 120 125

Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp
130 135 140

Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu
145 150 155 160

Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
165 170

10 <210> 169

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Péptido sintético

<400> 169
 Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly
 1 5 10

5 <210> 170
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético

10 <400> 170
 Trp Gly Asp Pro Ile
 1 5

15 <210> 171
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético

20 <400> 171
 Trp Gly Pro Ile
 1

25 <210> 172
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético

30 <400> 172
 Trp Gly Asp Pro Val
 1 5

35 <210> 173
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <400> 173
 Trp Gly Asp Ile
 1

45 <210> 174
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 174
Gly Asp Pro Ile
 1

5 <210> 175
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

10 <400> 175
Trp Gly Gln Pro Ile
 1 5

15 <210> 176
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

20 <400> 176
Trp Gly Ala Pro Ile
 1 5

25 <210> 177
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

30 <400> 177
Ala Gly Asp Pro Ile
 1 5

35 <210> 178
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <400> 178
Trp Ala Asp Pro Ile
 1 5

45 <210> 179
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 179
 Trp Gly Asp Ala Ile
 1 5

5 <210> 180
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético

10 <400> 180
 Trp Gly Asp Pro Ala
 1 5

15 <210> 181
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético

20 <400> 181
 Trp Asp Pro Ile
 1

25 <210> 182
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético

30 <400> 182
 Trp Gly Asp Ile
 1

35 <210> 183
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <400> 183
 Trp Gly Asp Pro
 1

45 <210> 184
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético

45 <400> 184

Phe Gly Asp Pro Ile
 1 5

5 <210> 185
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 185
 Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly
 10 1 5

15 <210> 186
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> secuencia central
 <400> 186
 Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp
 1 5

20 <210> 187
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 25 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 187
 Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile
 1 5 10

30 <210> 188
 <211> 165
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 35 <223> Secuencia C-terminal de FGF19
 <400> 188

Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val
 1 5 10 15
 Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys
 20 25 30
 Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg
 35 40 45
 Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr
 50 55 60
 Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr
 65 70 75 80
 Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser
 85 90 95
 Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser
 100 105 110
 His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu
 115 120 125
 Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp
 130 135 140
 Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser
 145 150 155 160
 Pro Ser Phe Glu Lys
 165

<210> 189
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia conectora

<400> 189
 Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5

<210> 190
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Región Lámina-8/Bucle-8/Lámina-9 de FGF19
 <400> 190
 Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
 1 5 10

<210> 191
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Región Lámina-8/Bucle-8/Lámina-9 de FGF21
 <400> 191
 Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
 1 5 10

<210> 192
 <211> 187
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia M53

<400> 192

```

Met Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg
 1      5      10      15
His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg
 20      25      30
Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His
 35      40      45
Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys
 50      55      60
Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met
 65      70      75      80
Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu
 85      90      95
Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu
 100     105     110
Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg
 115     120     125
Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro
 130     135     140
Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser
 145     150     155     160
Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly
 165     170     175
Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180     185

```

5 <210> 193

<211> 194

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Secuencia M139

<400> 193

```

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp
 1      5      10      15
Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
 20      25      30
Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
 35      40      45
Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
 50      55      60
Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
 65      70      75      80
Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
 85      90      95
Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Leu Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
 100     105     110
Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
 115     120     125
Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
 130     135     140
Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
 145     150     155     160
Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
 165     170     175
Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
 180     185     190
Glu Lys

```

15 <210> 194

<211> 194

<212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia M140

5 <400> 194

```

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp
 1          5          10          15
Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
 20          25          30
Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
 35          40          45
Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
 50          55          60
Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
 65          70          75          80
Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
 85          90          95
Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
 100          105          110
Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
 115          120          125
Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
 130          135          140
Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
 145          150          155          160
Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
 165          170          175
Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
 180          185          190
Glu Lys
    
```

<210> 195
 <211> 194
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia M141
 <400> 195

10

```

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp
 1          5          10          15
    
```

15

ES 2 915 851 T3

```

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
      20      25      30
Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
      35      40      45
Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
      50      55      60
Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
      65      70      75      80
Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
      85      90      95
Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Leu Cys Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
      100      105      110
Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
      115      120      125
Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
      130      135      140
Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
      145      150      155      160
Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
      165      170      175
Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
      180      185      190
Glu Lys

```

```

<210> 196
<211> 194
5 <212> PRT
  <213> Secuencia Artificial

```

```

<220>
<223> Secuencia M160

```

```

<400> 196

```

```

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp
1      5      10      15
Gly Asp Pro Ile Arg Gln Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
      20      25      30
Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
      35      40      45
Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
      50      55      60
Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
      65      70      75      80
Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
      85      90      95
Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
      100      105      110
Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
      115      120      125
Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
      130      135      140
Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
      145      150      155      160
Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
      165      170      175
Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
      180      185      190
Glu Lys

```

10

REIVINDICACIONES

1.- Un péptido quimérico que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en:

RDSSPLVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSL
EIKAVALLRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYN
5 VYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLES
DMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK (M69) (SEQ ID NO:69), o

MRDSSPLVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHS
LLEIKAVALLRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDG
10 YNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGH
LESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK (M70) (SEQ ID NO:70)

para usar en un método de tratamiento de un trastorno relacionado o asociado con los ácidos biliares (BARD);

15 en el que dicho trastorno es colestasis, colestasis intrahepática, colestasis intrahepática familiar primaria (PFIC), PFIC progresiva, colestasis intrahepática del embarazo (PIC), colestasis neonatal, colestasis inducida por fármacos, colestasis extrahepática, cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (PSC), compresión del conducto biliar por tumor, bloqueo del conducto biliar por cálculos biliares, malabsorción de ácidos biliares, diarrea de ácidos biliares (BAD) o anomalías en la síntesis de ácidos biliares.

20 2.- El péptido quimérico para el uso de la reivindicación 1, en el que el extremo amino- o carboxi-terminal de dicho péptido está fusionado con una región Fc de inmunoglobulina.

3.- El péptido quimérico para el uso de la reivindicación 1 o 2, en el que dicho trastorno es PFIC.

4.- El péptido quimérico para el uso de la reivindicación 1 o 2, en el que dicho trastorno es BAD.

25 5.- Una composición farmacéutica que comprende un péptido quimérico como se define en la reivindicación 1 o 2, para usar en un método para tratar un trastorno asociado o relacionado con los ácidos biliares (BARD);

30 en el que dicho trastorno es colestasis, colestasis intrahepática, colestasis intrahepática familiar primaria (PFIC), PFIC progresiva, colestasis intrahepática del embarazo (PIC), colestasis neonatal, colestasis inducida por fármacos, colestasis extrahepática, cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (PSC), compresión del conducto biliar por tumor, bloqueo del conducto biliar por cálculos biliares, malabsorción de ácidos biliares, diarrea de ácidos biliares (BAD) o anomalías en la síntesis de ácidos biliares,

en el que dicha composición farmacéutica comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6.- La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 5, en la que dicho trastorno es PFIC.

7.- La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 5, en la que dicho trastorno es BAD.

FIG.1

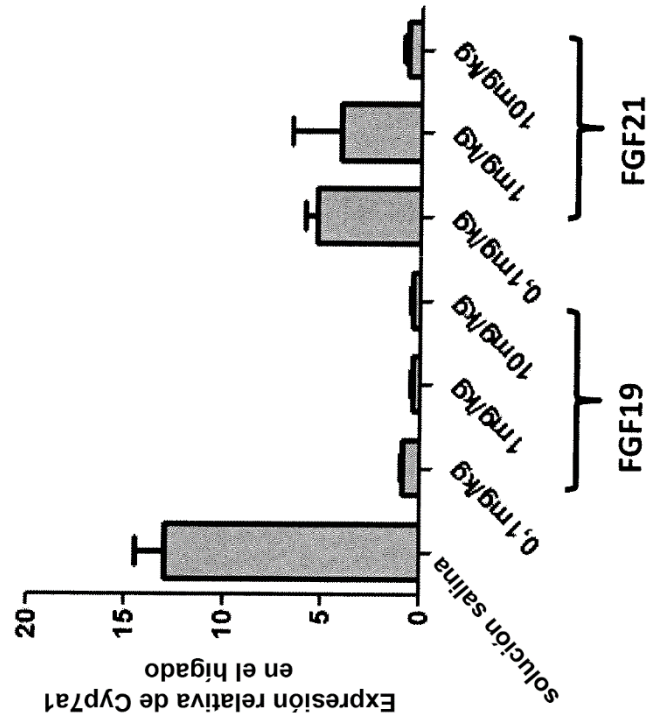


FIG.2A-2D

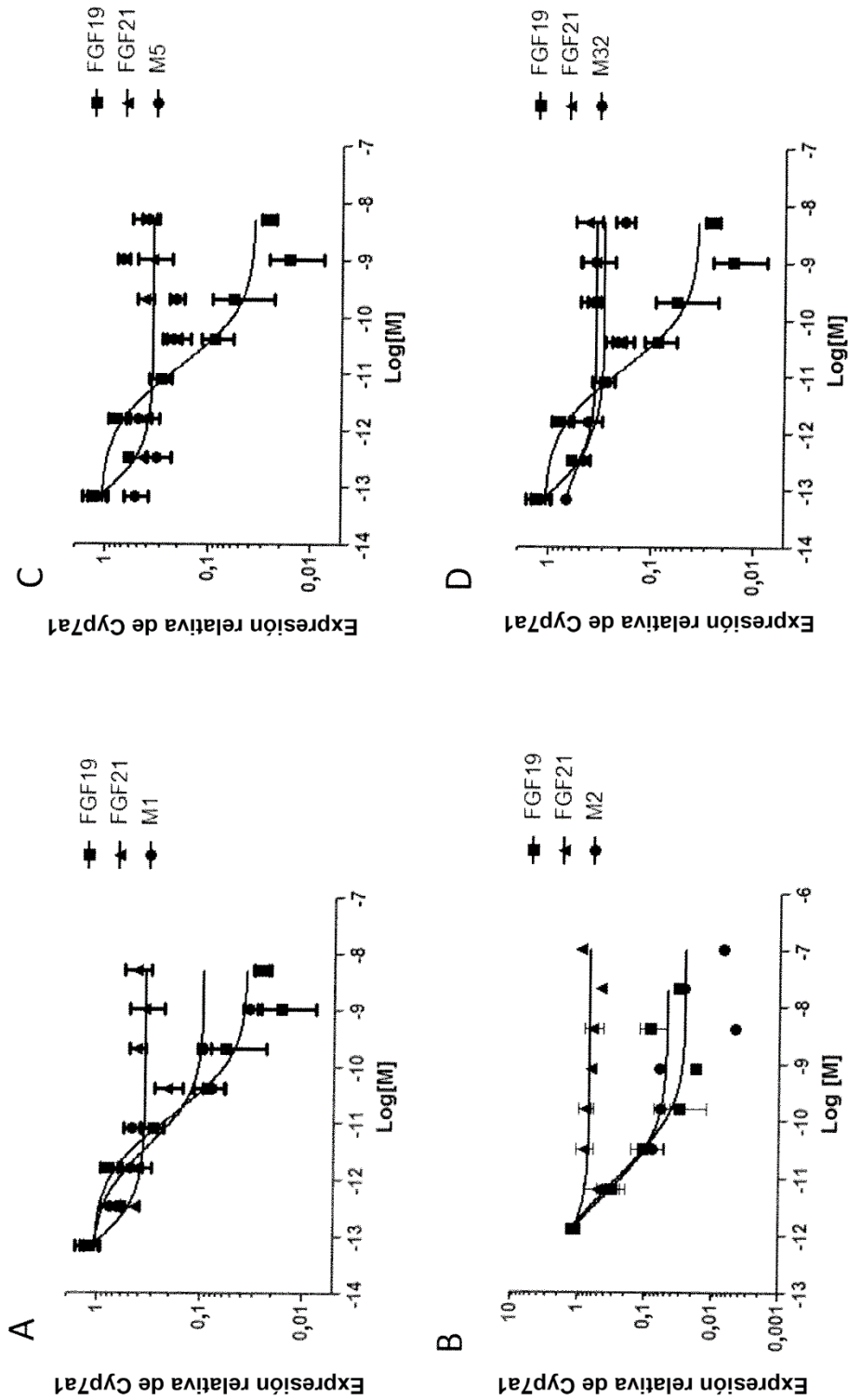


FIG.3A-3D

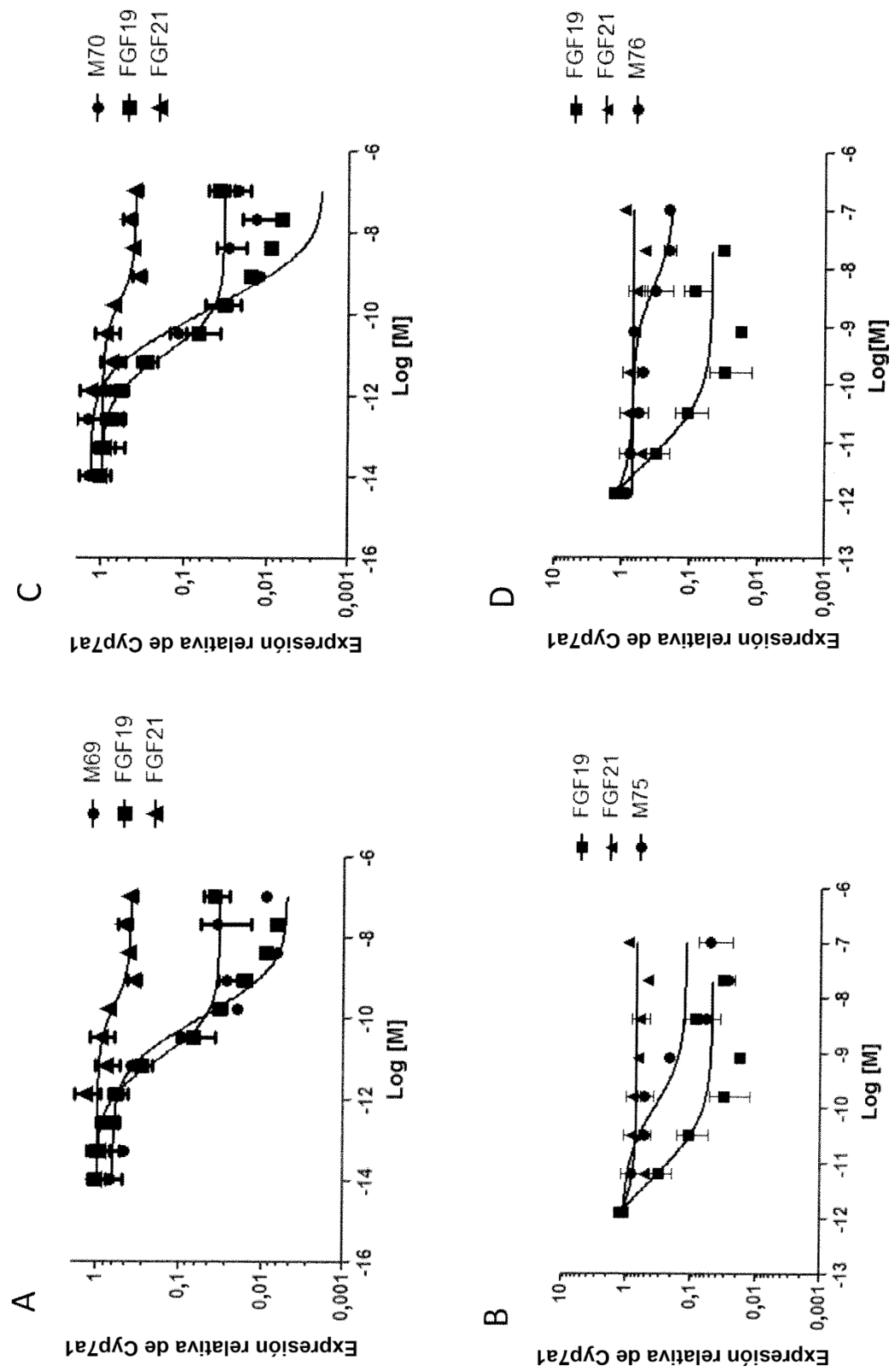


FIG. 4A-4D

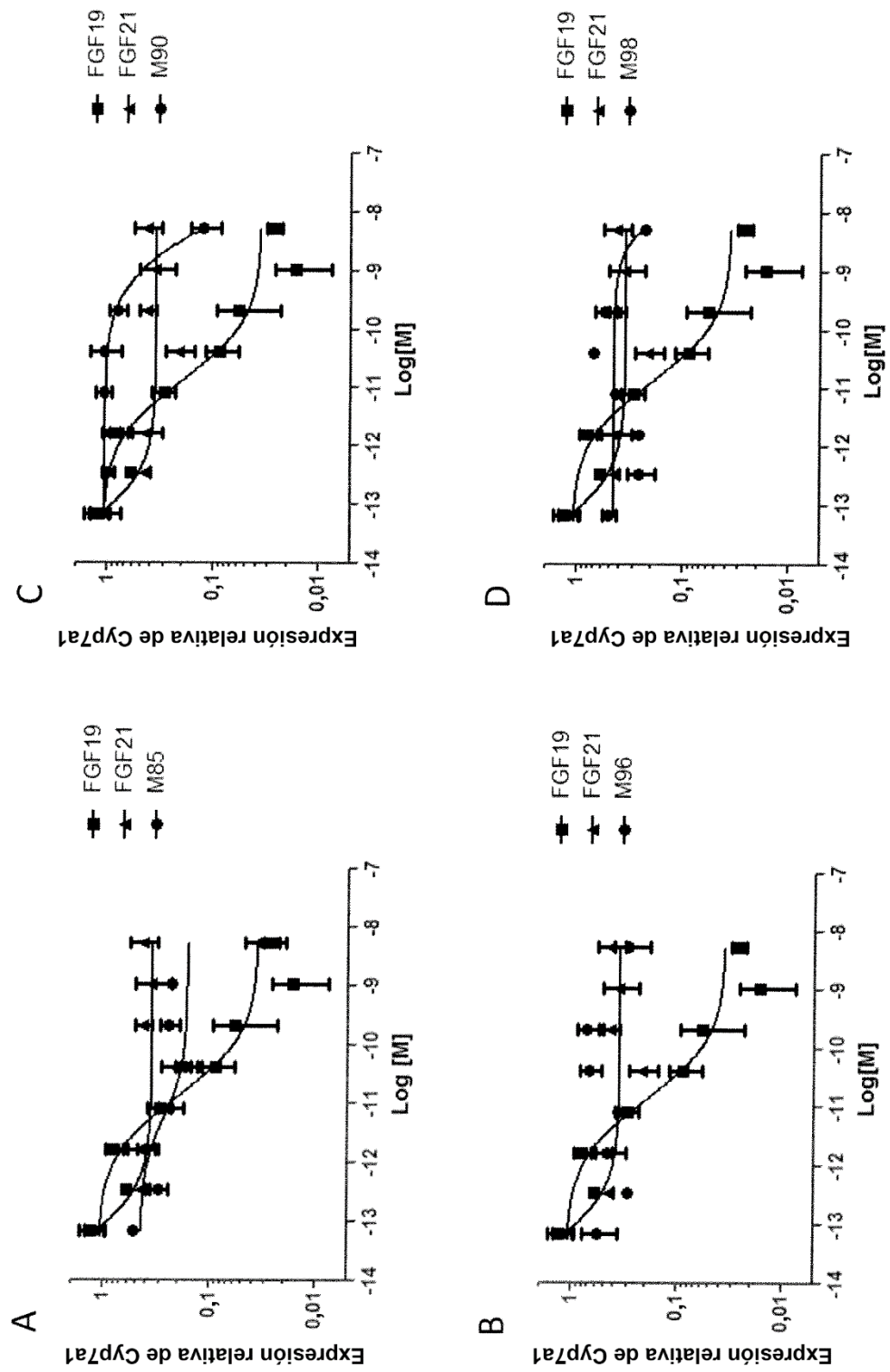


FIG. 5

Variantes	Cyp7a1 IC50 (pM)	Expresión relativa de Cyp7a1	Puntuación de CHC
Tratado con solución salina	n/a	100%	0,00
FGF19	2,3	4%	1,00
FGF21	n/a	35%	0,00
M1	1,1	10%	0,04
M2	0,9	2%	0,06
M5	n/a	100%	0,00
M32	n/a	100%	0,00
M69	8,6	0,5%	0,00
M70	4,8	0,2%	0,00
M75	34	12%	0,00
M76	n/a	17%	0,00
M85	3,6	16%	0,00
M90	859	100%	1,00
M96	n/a	100%	1,00
M98	n/a	100%	1,00

FIG. 6

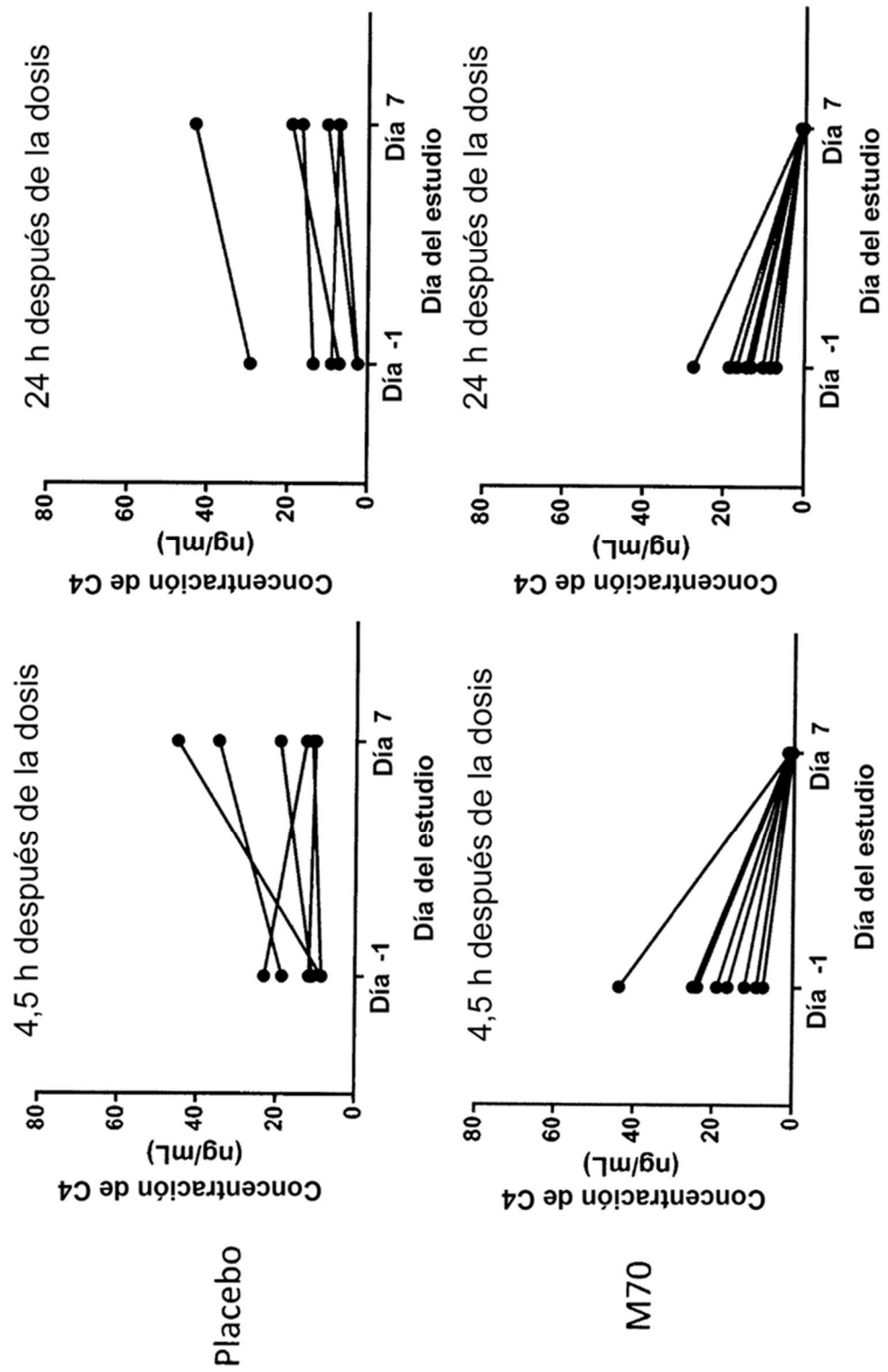


FIG. 7

