



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 295 404**

(51) Int. Cl.:

C07K 7/06 (2006.01)

C07K 7/08 (2006.01)

C07K 14/525 (2006.01)

C07K 19/00 (2006.01)

C12N 15/62 (2006.01)

C12N 15/63 (2006.01)

C12N 5/10 (2006.01)

A61K 38/08 (2006.01)

A61K 38/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02769739 .0**

(86) Fecha de presentación : **13.05.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1385882**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **04.02.2004**

(54) Título: **Péptidos y moléculas relacionadas que se unen a TALL-1.**

(30) Prioridad: **11.05.2001 US 290196 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

(73) Titular/es: **Amgen, Inc.**
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US

(72) Inventor/es: **Min, Hosung;**
Hsu, Hailing y
Xiong, Fei

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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 y moléculas relacionadas que se unen a TALL-1.

5 Antecedentes de la invención

Después de años de estudios sobre la necrosis de tumores, finalmente se clonaron los factores de necrosis tumoral (TNF) α y β en 1984. Los años siguientes fueron testigos de la emergencia de una superfamilia de citoquinas TNF, incluyendo el ligando fas (FasL), el ligando CD27 (CD27L), el ligando CD30 (CD30L), el ligando CD40 (CD40L), el ligando inductor de la apoptosis relacionada con TNF (TRAIL, también denominado AGP-1), la proteína de unión a osteoprotegerina (OPG-BP o ligando OPG), el ligando 4-1BB, LIGHT, APRIL, y TALL-1 (Smith *et al.* (1994), *Cell*, **76**:959-962; Lacey *et al.* (1998), *Cell*, **93**:165-176; Chichepotiche *et al.* (1997), *J. Biol. Chem.*, **272**:32401-32410; Mauri *et al.* (1998), *Immunity*, **8**:21-30; Hahne *et al.* (1998), *J. Exp. Med.*, **188**:1185-1190; Shu *et al.* (1999), *J. Leukocyte Biology*, **65**:680-683). Esta familia se unifica por su estructura, en particular en el C-terminal. Además, la mayoría de los miembros conocidos hasta la fecha se expresan en compartimentos inmunológicos, aunque algunos miembros también se expresan en otros tejidos u órganos (Smith *et al.* (1994), *Cell*, **76**:959-962). Todos los miembros ligandos, con la excepción de LT- α , son proteínas transmembrana de tipo II, caracterizados por una región de 150 aminoácidos conservada dentro del dominio extracelular C-terminal. Aunque su identidad está restringida a sólo 20-25%, el dominio de 150 aminoácidos conservado se pliega en un "sándwich" de lámina de plegamiento β característica, y trimeriza. Esta región conservada puede ser liberada proteolíticamente, generando, con ello, una forma funcional soluble (Banner *et al.* (1993), *Cell*, **73**:431-445).

Muchos miembros de esta familia de ligandos se expresan en tejidos enriquecidos en linfoides y desempeñan papeles importantes en el desarrollo y modulación del sistema inmunológico (Smith *et al.* (1994)). Por ejemplo, el TNF α es sintetizado principalmente por macrófagos y es un mediador importante para las respuestas inflamatorias y las defensas inmunológicas (Tracey y Cerami (1994), *Ann. Rev. Med.*, **45**:491-503). El Fas-L, expresado predominantemente en células T activadas, modula la apoptosis mediada por TCR de timocitos (Nagata, S. y Suda, T. (1995), *Immunology Today*, **16**:39-43; Castrim *et al.* (1996), *Immunity*, **5**:617-627). El CD40L, expresado también por células T activadas, proporciona una señal esencial para la supervivencia, proliferación y cambio de isotipo de inmunoglobulina de células B (Noell (1996), *Immunity*, **4**:415-419).

Se han identificado los receptores cognados para la mayoría de los miembros de la familia de ligandos TNF. Estos receptores comparten múltiples repeticiones ricas en cisteína características dentro de sus dominios extracelulares, y no poseen motivos catalíticos dentro de las regiones citoplásmicas (Smith *et al.* (1994)). Los receptores señalizan a través de interacciones directas con proteínas de dominio de muerte (por ejemplo, TRADD, FAD y RIP) o con las proteínas TRAF (por ejemplo, TRAF2, TRAF3, TRAF5 y TRAF6), disparando vías de señalización divergentes y solapantes, por ejemplo, apoptosis, activación de NF- κ B, o activación de JNK (Wallach *et al.* (1999), *Annual Review of Immunology*, **17**: 331-367). Estos acontecimientos de señalización conducen a la muerte, proliferación, activación o diferenciación celular. El perfil de expresión de cada miembro receptor varía. Por ejemplo, el TNFR1 es expresado en un amplio espectro de tejidos y células, mientras que el receptor de la superficie celular de OPGL está restringido principalmente a los osteoclastos (Hsu *et al.* (1999), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**:3540-3545).

Una serie de grupos de investigación han identificado, recientemente, ligandos de la familia de TNF con la misma, o sustancialmente la misma, secuencia. El ligando se ha denominado, de forma diversa, neutroquina α (documento WO 98/18921, publicado el 7 de mayo, 1998), 63954 (documento WO 98/27114, publicado el 25 de junio, 1998), TL5 (documento EP 869180, publicado el 7 de octubre, 1998), NTN-2 (documentos WO 98/55620 y WO 98/55621, publicados el 10 de diciembre, 1998), TNRL1-alfa (documento WO 99/11791, publicado el 11 de marzo, 1999), ligando kay (documento WO 99/12964, publicado el 18 de marzo, 1999), y AGP-3 (solicitudes provisionales de EEUU n° 60/119.906, presentada el 12 de febrero, 1999, y 60/166.271, presentada el 18 de noviembre, 1999, respectivamente); y TALL-1 (documento WO 00/68378, publicado el 16 de noviembre, 2000). En lo sucesivo, los ligandos indicados en la presente se denominan colectivamente TALL-1.

El TALL-1 es un miembro de la superfamilia de ligandos TNF que está funcionalmente implicado en la supervivencia y proliferación de células B. Ratones transgénicos que sobreexpresan TALL-1 tienen grave hiperplasia de células B y enfermedad autoinmune de tipo lupus (Khare *et al.* (2000), *PNAS*, **97**(7):3370-3375). Ambos TACI y BCMA actúan como receptores de la superficie celular para TALL-1 (Gross *et al.* (2000), *Nature*, **404**:995-999; Ware (2000), *J. Exp. Med.*, **192**(11):F35-F37; Ware (2000), *Nature*, **404**:949-950; Xia *et al.* (2000), *J. Exp. Med.*, **192**(1):137-143; Yu *et al.* (2000), *Nature Immunology*, **1**(3):252-256; Marsters *et al.* (2000), *Current Biology*, **10**:785-788; Hatzoglou *et al.* (2000), *J. of Immunology*, **165**:1322-1330; Shu *et al.* (2000), *PNAS*, **97**(16):9156-9162; Thompson *et al.* (2000), *J. Exp. Med.*, **192**(1):129-135; Mukhopadhyay *et al.* (1999), *J. Biol. Chem.*, **274**(23):15978-15981; Shu *et al.* (1999), *J. Leukocyte Biol.*, **65**:680-683; Gruss *et al.* (1995), *Blood*, **85**(12):3378-3404; Smith *et al.* (1994), *Cell*, **76**:959-962; patente de EEUU n° 5.969.102, otorgada el 19 de octubre, 1999; documento WO 00/67034, publicado el 9 de noviembre, 2000; documento WO 00/40716, publicado el 13 de julio, 2000; documento WO 99/35170, publicado el 15 de julio, 1999). Ambos receptores se expresan sobre células B y señalizan a través de la interacción con proteínas TRAF. Además, ambos TACI y BCMA también se unen a otro miembro de la familia de ligandos TNF, APRIL (Yu *et al.* (2000), *Nature Immunology*, **1**(3):252-256). También se ha demostrado que APRIL induce la proliferación de células B.

Hasta la fecha, no se han descrito proteínas recombinantes o modificadas que emplean los moduladores peptídicos de TALL-1. Las proteínas recombinantes y modificadas son una clase emergente de agentes terapéuticos. Las modificaciones útiles de agentes terapéuticos proteicos incluyen la combinación con el dominio "Fc" de un anticuerpo y la unión a polímeros, tales como polietilenglicol (PEG) y dextrano. Estas modificaciones se analizan en detalle en la solicitud de patente titulada "Modified Peptides as Therapeutic Agents", publicada como documento WO 00/24782.

Una aproximación muy diferente al desarrollo de agentes terapéuticos es la selección de bancos peptídicos. La interacción de un ligando proteico con su receptor a menudo tiene lugar en una interfase relativamente grande. Sin embargo, como se demuestra para la hormona del crecimiento humana y su receptor, sólo unos pocos restos clave en la interfase contribuyen a la mayor parte de la energía de unión (Clackson *et al.* (1995), *Science*, **267**:383-386). El grueso del ligando proteico simplemente muestra los epitopos de unión en la topología correcta, o tiene funciones no relacionadas con la unión. Por tanto, las moléculas de sólo longitud "peptídica" (2 a 40 aminoácidos) pueden unirse a la proteína del receptor de un ligando proteico grande dado. Estos péptidos pueden imitar la bioactividad del ligando proteico grande ("agonistas peptídicos") o, a través de una unión competitiva, inhibir la bioactividad del ligando proteico grande ("antagonistas peptídicos").

Los bancos de péptidos de presentación de fagos han emergido como un método poderoso para identificar estos agonistas y antagonistas peptídicos. Véase, por ejemplo, Scott *et al.* (1990), *Science*, **249**:386; Devlin *et al.* (1990), *Science*, **249**:404; patente de EEUU nº 5.223.409, otorgada el 29 de junio, 1993; patente de EEUU nº 5.733.731, otorgada el 31 de marzo, 1998; patente de EEUU nº 5.498.530, otorgada el 12 de marzo, 1996; patente de EEUU nº 5.432.018, otorgada el 11 de julio, 1995; patente de EEUU nº 5.338.665, otorgada el 16 de agosto, 1994; patente de EEUU nº 5.922.545, otorgada el 13 de julio, 1999; documento WO 96/40987, publicado el 19 de diciembre, 1996; y documento WO 98/15833, publicado el 16 de abril, 1998. En estos bancos, secuencias peptídicas aleatorias se presentan mediante una fusión con proteínas del revestimiento de fagos filamentosos. De forma típica, los péptidos presentados se eluyen por afinidad contra una proteína diana inmovilizada. Los fagos retenidos pueden enriquecerse mediante rondas sucesivas de purificación por afinidad y repropagación. Los mejores péptidos de unión pueden secuenciarse para identificar restos clave dentro de una o más familias de péptidos estructuralmente relacionados. Véase, por ejemplo, Cwirla *et al.* (1997), *Science*, **276**:1696-1699, en el que se identifican dos familias diferenciadas. Las secuencias peptídicas también pueden sugerir qué restos pueden reemplazarse de manera segura mediante búsqueda y selección de alanina, o mediante mutagénesis a nivel de ADN. Pueden crearse bancos de mutagénesis y seleccionarse para optimizar aún más la secuencia de los mejores péptidos de unión (Lowman (1997), *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, **26**:401-424).

El análisis estructural de la unión proteína-proteína también puede utilizarse para sugerir péptidos que imiten la actividad de unión de ligandos proteicos grandes. En este análisis, la estructura cristalina puede sugerir la identidad y orientación relativa de restos críticos del ligando proteico grande, a partir de los cuales puede diseñarse un péptido. Véase, por ejemplo, Takasaki *et al.* (1997), *Nature Biotech.*, **15**:1266-1270. Estos métodos analíticos también pueden emplearse para investigar la interacción entre proteínas y péptidos de receptor seleccionados mediante presentación de fagos, que pueden sugerir otras modificaciones de los péptidos para aumentar la afinidad de unión.

Otros métodos compiten con la presentación de fagos en la investigación de péptidos. Un banco de péptidos puede fusionarse con el carboxilo terminal del represor *lac* y expresarse en *E. coli*. Otro método basado en *E. coli* permite la presentación sobre la membrana externa de la célula mediante fusión con una lipoproteína asociada de peptidoglicano (PAL). En lo sucesivo, estos métodos y otros relacionados se denominan colectivamente "presentación de *E. coli*". En otro método, se detiene la traducción de ARN aleatorio antes de la liberación del ribosoma, dando como resultado un banco de polipéptidos con su ARN asociado aún unido. En lo sucesivo, estos métodos y otros relacionados se denominan colectivamente "presentación de ribosomas". Otros métodos emplean péptidos unidos a ARN; por ejemplo, la tecnología PROfusion, Phyllos, Inc. Véase, por ejemplo, Roberts y Szostak (1997), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**:12297-12303. En lo sucesivo, estos métodos y otros relacionados se denominan colectivamente "selección de ARN-péptidos". Se han desarrollado bancos de péptidos químicamente derivados en los que se inmovilizan péptidos sobre materiales estables, no biológicos, tales como varillas de polietileno o resinas permeables a disolventes. Otro banco de péptidos químicamente derivados emplea la fotolitografía para buscar péptidos inmovilizados sobre portaobjetos de vidrio. En lo sucesivo, estos métodos y otros relacionados se denominan colectivamente "selección de péptidos-química". La selección de péptidos-química puede resultar ventajosa, porque permite el uso de D-aminoácidos y otros análogos no naturales, así como de elementos no peptídicos. Ambos métodos biológico y químico se analizan en Wells y Lowman (1992), *Curr. Opin. Biotechnol.*, **3**:355-362. Conceptualmente, se pueden descubrir miméticos peptídicos de cualquier proteína empleando la presentación de fagos, la selección de ARN-péptidos, y los otros métodos mencionados anteriormente.

Sumario de la invención

La presente invención, tal como se reivindica, se refiere a agentes terapéuticos que modulan la actividad de TALL-1. Según la presente descripción, los moduladores de TALL-1 pueden comprender una secuencia de aminoácidos Dz²Lz⁴ (SEQ ID NO:108), en la que z² es un resto aminoácido y z⁴ es treonilo o isoleucilo. Estos moduladores de TALL-1 comprenden moléculas de las siguientes fórmulas:

ES 2 295 404 T3

I(a) $a^1 a^2 a^3 C D a^6 L a^8 a^9 a^{10} C a^{12} a^{13} a^{14}$

(SEQ ID NO:100)

5 en la que:

a^1 , a^2 , a^3 están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

a^6 es un resto aminoácido;

10

a^9 es un resto básico o hidrófobo;

a^8 es treonilo o isoleucilo;

15

a^{10} es un resto aminoácido;

a^{12} es un resto hidrófobo neutro; y

a^{13} y a^{14} están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos.

20

I(b) $b^1 b^2 b^3 C b^5 b^6 D b^8 L b^{10} b^{11} b^{12} b^{13} b^{14} C b^{16} b^{17} b^{18}$

(SEQ ID NO:104)

25

en la que:

b^1 y b^2 están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

30

b^3 es un resto ácido o amida;

b^5 es un resto aminoácido;

b^6 es un resto aromático;

35

b^8 es un resto aminoácido;

b^{10} es T u I;

40

b^{11} es un resto básico;

b^{12} y b^{13} son cada uno independientemente restos aminoácidos;

b^{14} es un resto hidrófobo neutro; y

45

b^{16} , b^{17} y b^{18} están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos.

50

I(c) $c^1 c^2 c^3 C c^5 D c^7 L c^9 c^{10} c^{11} c^{12} c^{13} c^{14} C c^{16} c^{17} c^{18}$

(SEQ ID NO:105)

en la que:

55

c^1 , c^2 y c^3 están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

c^5 es un resto aminoácido;

c^7 es un resto aminoácido;

60

c^9 es T u I;

c^{10} es un resto básico;

65

c^{11} y c^{12} son cada uno independientemente restos aminoácidos;

c^{13} es un resto hidrófobo neutro;

ES 2 295 404 T3

c¹⁴ es un resto aminoácido;

c¹⁶ es un resto aminoácido;

5 c¹⁷ es un resto hidrófobo neutro; y

c¹⁸ es un resto aminoácido o está ausente.

10 I(d) d¹d²d³Cd⁵d⁶d⁷WDd¹⁰Ld¹²d¹³d¹⁴Cd¹⁵d¹⁶d¹⁷
(SEQ ID NO:106)

en la que:

15 d¹, d² y d³ están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

d⁵, d⁶ y d⁷ son cada uno independientemente restos aminoácidos;

20 d¹⁰ es un resto aminoácido;

d¹² es T o I;

d¹³ es un resto aminoácido;

25 d¹⁵ es un resto aminoácido; y

d¹⁶, d¹⁷ y d¹⁸ están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos.

30 I(e) e¹e²e³Ce⁵e⁶e⁷De⁹Le¹¹Ke¹³Ce¹⁵e¹⁶e¹⁷e¹⁸
(SEQ ID NO:107)

en la que:

35 e¹, e² y e³ están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

e⁵, e⁶, e⁷, e⁹ y e¹³ son cada uno independientemente restos aminoácidos;

40 e¹¹ es T o I; y

e¹⁵, e¹⁶ y e¹⁷ están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos.

45 I(f) (la invención reivindicada) f¹f²f³Kf⁵Df⁷Lf⁹f¹⁰Qf¹²f¹³f¹⁴
(SEQ ID NO:109)

en la que:

50 f¹, f² y f³ están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos (prefiriéndose que uno de f¹, f² y f³ sea C cuando uno de f¹², f¹³ y f¹⁴ es C);

f⁵ es W, Y o F (prefiriéndose W);

55 f⁷ es un resto aminoácido (prefiriéndose L);

f⁹ es T o I (prefiriéndose T);

f¹⁰ es K, R o H (prefiriéndose K);

60 f¹² es C, un resto hidrófobo neutro, o un resto básico (prefiriéndose W, C o R);

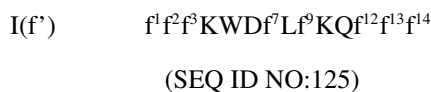
f¹³ es C, un resto hidrófobo neutro, o está ausente (prefiriéndose V); y

65 f¹⁴ es cualquier resto aminoácido o está ausente;

con la condición de que sólo uno de f¹, f² y f³ puede ser C, y sólo uno de f¹², f¹³ y f¹⁴ puede ser C.

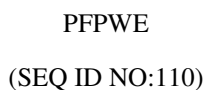
ES 2 295 404 T3

Los compuestos de las fórmulas I(a) a I(f) anteriores incorporan Dz²Lz⁴, así como la SEQ ID NO:63 a continuación. La secuencia de I(f) se deriva como una secuencia consenso según se describe en el ejemplo 1 a continuación. De los compuestos dentro de fórmula I(f), se prefieren aquellos con la fórmula



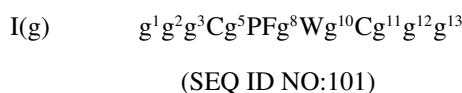
Los compuestos que se encuentran dentro de la fórmula I(f') incluyen las SEQ ID NO:32, 58, 60, 62, 66, 67, 69, 70, 114, 115, 122, 123, 124, 147-150, 152-177, 179, 180, 187.

También según la presente descripción se encuentran compuestos que tienen el motivo consenso:



que también se unen a TALL-1.

También según la presente descripción se encuentran compuestos de fórmulas:



en la que:

g^1 , g^2 y g^3 están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

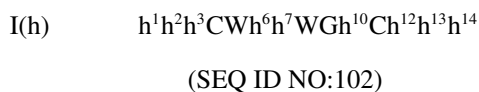
g^5 es un resto hidrófobo neutro;

g^8 es un resto hidrófobo neutro;

g^{10} es un resto ácido;

g^{12} y g^{13} son cada uno independientemente restos aminoácidos; y

g^{14} está ausente o es un resto aminoácido.



en la que:

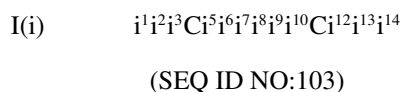
h^1 , h^2 y h^3 están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

h^6 es un resto hidrófobo;

h^7 es un resto hidrófobo;

h^{10} es un resto hidrófobo ácido o polar; y

h^{12} , h^{13} y h^{14} están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos.



en la que:

i^1 está ausente o es un resto aminoácido;

i² es un resto hidrófobo neutro;

i³ es un resto aminoácido;

5 i⁵, i⁶, i⁷ e i⁸ son cada uno independientemente restos aminoácidos;

i⁹ es un resto ácido;

i¹⁰ es un resto aminoácido;

10 i¹² e i¹³ son cada uno independientemente restos aminoácidos; e

i¹⁴ es un resto hidrófobo neutro.

15 Los compuestos definidos por las fórmulas I(g) a I(i) también se unen a TALL-1.

También según la presente descripción, los moduladores de TALL-1 comprenden.

20 a) un dominio modulador de TALL-1 (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos de fórmulas I(a) I(i)), preferiblemente la secuencia de aminoácidos Dz²Lz⁴, o secuencias derivadas de ella mediante presentación de fagos, selección de ARN-péptidos, o las otras técnicas mencionadas anteriormente; y

b) un vehículo, tal como un polímero (por ejemplo, PEG o dextrano) o un dominio Fc, que se prefiere;

25 en el que el vehículo está unido covalentemente al dominio modulador de TALL-1. El vehículo y el dominio modulador de TALL-1 pueden estar unidos a través del N- o C-terminal del dominio modulador de TALL-1, como se describe más a fondo a continuación. El vehículo preferido es un dominio Fc, y el dominio Fc preferido es un dominio Fc de IgG. Estos péptidos unidos a Fc se denominan en la presente "peptidocuerpos". Los dominios moduladores de TALL-1 preferidos comprenden las secuencias de aminoácidos descritas a continuación en las tablas 1 y 2. Otros dominios
30 moduladores de TALL-1 pueden generarse mediante presentación de fagos, selección de ARN-péptidos, y las otras técnicas mencionadas en la presente.

También según la presente descripción se encuentra un proceso para fabricar moduladores de TALL-1, que comprende:

35 a. seleccionar al menos un péptido que se une a TALL-1; y

b. unir covalentemente dicho péptido a un vehículo.

40 El vehículo preferido es un dominio Fc. La etapa (a) se lleva a cabo preferiblemente mediante selección a partir de las secuencias peptídicas en la tabla 2 a continuación, o a partir de presentación de fagos, selección de ARN-péptidos, o las otras técnicas mencionadas en la presente.

45 Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante métodos sintéticos convencionales, técnicas de ADN recombinante, o cualquier otro método para preparar péptidos y proteínas de fusión. Los compuestos de esta invención que incluyen porciones no peptídicas pueden sintetizarse mediante reacciones de química orgánica convencionales, además de las reacciones de química de péptidos convencionales cuando sea aplicable.

50 El principal uso contemplado para los compuestos de esta invención es como agentes terapéuticos o profilácticos. El péptido unido al vehículo puede tener una actividad comparable (o incluso mayor) al ligando natural que imita el péptido.

55 Los compuestos de esta invención pueden utilizarse para fines terapéuticos o profilácticos formulándolos con materiales vehículo farmacéuticos apropiados, y administrando una cantidad eficaz a un paciente, tal como un ser humano (u otro mamífero) que lo necesite. Otros aspectos relacionados también se incluyen en la presente invención.

Numerosos aspectos y ventajas adicionales de la presente invención serán evidentes tras considerar las figuras y la descripción detallada de la invención.

60 Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra ejemplos de dímeros de Fc que pueden derivarse a partir de un anticuerpo IgG1. "Fc" en la figura representa cualquiera de los variantes de Fc dentro del significado de "dominio Fc" en la presente. "X¹" y "X²" representan péptidos o combinaciones de conector-péptido como se define a continuación en la presente. Los dímeros
65 específicos son los siguientes:

A, D: dímeros enlazados a través de un único enlace disulfuro. Los anticuerpos IgG1, de forma típica, tienen dos enlaces disulfuro en la región de bisagra del anticuerpo. El dominio Fc en las figuras 1A y 1D puede formarse mediante

truncamiento entre los dos sitios de enlaces disulfuro, o mediante la sustitución de un resto cisteinilo por un resto no reactivo (por ejemplo, alanilo). En la figura 1A, el dominio Fc está unido al amino terminal de los péptidos; en D, al carboxilo terminal.

5 B, E: dímeros enlazados a través de dos enlaces disulfuro. Este dominio Fc puede formarse mediante truncamiento del anticuerpo de origen para mantener ambos restos cisteinilo en las cadenas del dominio Fc, o mediante la expresión a partir de un constructo que incluye una secuencia que codifica dicho dominio Fc. En la figura 1B, el dominio Fc está unido al amino terminal de los péptidos; en 1E, al carboxilo terminal.

10 C, F: dímeros no covalentes. Este dominio Fc puede formarse mediante eliminación de los restos cisteinilo mediante truncamiento o sustitución. Puede desearse eliminar los restos cisteinilo para evitar impurezas formadas por la reacción del resto cisteinilo con restos cisteinilo de otras proteínas presentes en la célula hospedante. La unión no covalente de los dominios Fc es suficiente para mantener unido el dímero.

15 Pueden formarse otros dímeros utilizando los dominios Fc derivados de diferentes tipos de anticuerpos (por ejemplo, IgG2, IgM).

La figura 2 muestra la estructura de los compuestos preferidos de la invención que incluyen repeticiones en tándem del péptido farmacológicamente activo. La figura 2A muestra una molécula de cadena sencilla y también puede 20 representar el constructo de ADN para la molécula. La figura 2B muestra un dímero en el que la porción conector-péptido está presente sólo en una cadena del dímero. La figura 2C muestra un dímero que tiene la porción peptídica en ambas cadenas. El dímero de la figura 2C se forma espontáneamente en ciertas células hospedantes tras la expresión de un constructo de ADN que codifica la cadena sencilla que aparece en la figura 3A. En otras células hospedantes, las células pueden colocarse en condiciones que favorecen la formación de dímeros, o los dímeros pueden formarse *in vitro*. 25

La figura 3 muestra ejemplos de secuencias de ácidos nucleicos y aminoácidos (SEQ ID NO:1 y 2, respectivamente) de Fc de IgG1 humana que pueden emplearse en esta invención.

30 Las figuras 4A a 4F muestran secuencias de nucleótidos y aminoácidos (SEQ ID NO:3-27) S de fragmentos NdeI a SalI que codifican el péptido y el conector.

Las figuras 5A a 5M muestran la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO:28) del vector pAMG21-RANK-Fc, que se utilizó para construir moléculas unidas a Fc de la presente invención. Estas figuras identifican una serie de 35 características del ácido nucleico, que incluyen:

- regiones promotoras *PcopB*, *PrepA*, *RNAI*, *APHII*, *luxPR*, y *luxPL*;

- ARNm para *APHII*, *luxR*;

40 - secuencias codificadoras y secuencias de aminoácidos para las proteínas *copB*, *copT*, *repAI*, *repA4*, *APHII*, *luxR*, *RANK*, y *Fc*;

- sitios de unión para las proteínas *copB*, *CRP*;

45 - horquillas T1, T2, T7, y *toop*;

- un sitio operador para la proteína *lux*;

50 - sitios de enzimas de restricción para *PfIII08I*, *BglII*, *ScaI*, *BmnI*, *DrdII*, *DraIII*, *BstBI*, *AceIII*, *AflIII*, *PflMI*, *BglI*, *SfiI*, *BstEII*, *BspLulII*, *NspV*, *BpII*, *EagI*, *BcgI*, *NsiI*, *BsaI*, *Psp1406I*, *AatII*, *BsmI*, *NruI*, *NdeI*, *ApaLI*, *Acc65I*, *KpnI*, *SalI*, *AccI*, *BspEI*, *AhdI*, *BspHI*, *EcoNI*, *BsrGI*, *BmaI*, *SmaI*, *SexAI*, *BamHI*, y *BlpI*.

55 Las figuras 6A y 6B muestran la secuencia de ADN (SEQ ID NO:97) insertada en pCFM1656 entre los sitios de restricción exclusivos *AatII* (posición n° 4364 en pCFM1656) y *SacII* (posición n° 4585 en pCFM1656) para formar el plásmido de expresión pAMG21 (ATCC n° de registro 98113).

La figura 7 demuestra que el peptidocuerpo TALL-1 (SEQ ID NO:70) inhibe la proliferación de células B mediada por TALL-1. Células B purificadas (10^5) de ratones B6 se cultivaron por triplicado en placas de 96 pocillos con las 60 cantidades indicadas de peptidocuerpo consenso TALL-1 en presencia de TALL-1 10 ng/ml más 2 μ g/ml de anticuerpo anti-IgM. La proliferación se midió mediante captación de [3 H]timidina radiactiva en el último 18h de pulso. Los datos mostrados representan la media \pm DE de los pocillos por triplicado.

La figura 8 demuestra que los peptidocuerpos de dímeros en tándem N-terminales TALL-1 (SEQ ID NO:123, 124 65 en la tabla 5B a continuación) son preferibles para la inhibición de la proliferación de células B mediada por TALL-1. Células B purificadas (10^5) de ratones B6 se cultivaron por triplicado en placas de 96 pocillos con las cantidades indicadas de peptidocuerpo 12-3 TALL-1 y peptidocuerpo consenso TALL-1 (SEQ ID NO:115 y 122 de la tabla 5B) o los peptidocuerpos de dímeros relacionados (SEQ ID NO:123, 124) en presencia de TALL-1 10 ng/ml más 2 μ g/ml

de anticuerpo anti-IgM. La proliferación se midió mediante captación de [³H]timidina radiactiva en el último 18h de pulso. Los datos mostrados representan la media ± DE de los pocillos por triplicado.

Figura 9. El peptidocuerpo AGP3 se une a AGP3 con alta afinidad. Se obtuvo la constante de disociación en equilibrio (K_D) a partir de curvas de competición de regresión no lineal usando un modelo de unión homogénea de un sitio de curva dual (programa informático KinExTM). La K_D es aproximadamente 4 pM para la unión del peptidocuerpo AGP3 con AGP3 humana (SEQ ID NO:123).

Figuras 10A y 10B. El peptidocuerpo AGP3 bloquea la AGP3 humana y murina en el ensayo de competición Biacore. Se inmovilizó proteína TACI humana soluble sobre un chip B1. Se incubó 1 nM de proteína AGP3 humana recombinante (panel superior) o 5 nM de proteína AGP3 murina recombinante (panel inferior) con la cantidad indicada de peptidocuerpo AGP3 antes inyectado sobre la superficie del receptor. Se muestra la respuesta de unión relativa de AGP3 humana y AGP3 murina (SEQ ID NO:123).

Figuras 11A y 11B. El peptidocuerpo AGP3 bloquea la unión de AGP3 a los tres receptores TACI, BCMA y BAFFR en el ensayo de competición Biacore. Se inmovizaron las tres proteínas de los receptores solubles recombinantes TACI, BCMA y BAFFR sobre un chip CM5. Se incubó 1 nM de proteína AGP3 humana recombinante (panel superior) con la cantidad indicada de peptidocuerpo AGP3 antes inyectado sobre la superficie del receptor. Se midió la unión relativa de AGP3. De forma similar, se incubó 1 nM de proteína APRIL recombinante con la cantidad indicada de peptidocuerpo AGP3 antes inyectado sobre la superficie del receptor. El peptidocuerpo AGP3 no inhibió la unión de APRIL a los tres receptores (SEQ ID NO:123).

Figuras 12A y 12B. El peptidocuerpo AGP3 inhibe el aumento en el nivel de inmunoglobulina sérica de ratón inducida por una exposición a AGP3 humana. Ratones Balb/c recibieron 7 inyecciones intraperitoneales diarias de 1 mg/kg de proteína AGP3 humana junto con disolución salina, Fc humana, o peptidocuerpo AGP3 en las dosis indicadas, y se sangraron en el día 8. Se midió el nivel de IgM y IgA total sérico mediante ELISA (SEQ ID NO:123).

Figura 13. El tratamiento con peptidocuerpo AGP3 reduce la gravedad de la artritis en el modelo CIA de ratón. Ratones macho DBA/1 de ocho a doce semanas se inmunizaron con colágeno de tipo II bovino (bCII) emulsionado en adyuvante completo de Freund por vía intradérmica en la base de la cola, y recibieron una inmunización de recuerdo 3 semanas después de la inmunización inicial con bCII emulsionado en adyuvante incompleto de Freund. El tratamiento con la dosificación indicada de peptidocuerpo AGP3 comenzó desde el día de la inmunización de recuerdo durante 4 semanas. Como se describió previamente (Khare *et al.*, *J. Immunol.*, 155:3653-3659, 1995), las cuatro patas se puntuaron individualmente de 0-3 para la gravedad de la artritis (SEQ ID NO:123).

Figura 14. El tratamiento con peptidocuerpo AGP3 inhibe la generación de anticuerpos anticolágeno en el modelo CIA de ratón. Se tomaron muestras de suero una semana después del tratamiento final (día 35) como se describió anteriormente. Se determinó el nivel de anticuerpo anticolágeno II sérico mediante un análisis ELISA (SEQ ID NO:123).

Figuras 15A y 15B. El tratamiento con peptidocuerpo AGP3 retrasa la aparición de proteinuria y mejora la supervivencia en ratones con lupus NZB/NZW. Ratones NZBx NZBWF1 propensos a lupus de cinco meses se trataron por vía intraperitoneal 3 x/semana durante 8 semanas con PBS o las dosis indicadas de peptidocuerpo AGP3 (SEQ ID NO:123) o proteínas Fc humanas. La proteína en la orina se evaluó cada mes a lo largo de la vida del experimento con tiras de reactivo Albusix (Bayer AG).

Las figuras 16A y 16B muestran las secuencias de ácidos nucleico y de aminoácidos de un peptidocuerpo de unión a TALL-1 preferido (SEQ ID NO:189 y 123).

Descripción detallada de la invención

Definición de los términos

Los términos utilizados a lo largo de esta descripción se definen como sigue, a menos que se limite de otra forma en casos específicos.

Definiciones generales

El término “comprende” significa que un compuesto puede incluir otros aminoácidos en cualquiera o ambos N- o C-terminales de la secuencia dada. Por supuesto, estos otros aminoácidos no deben interferir significativamente con la actividad del compuesto.

Además, también se incluyen en la presente las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de esta invención. La expresión “sales fisiológicamente aceptables” se refiere a cualquier sal conocida o descubierta más tarde que es farmacéuticamente aceptable. Algunos ejemplos específicos son: acetato; trifluoroacetato; hidroháluros, tales como hidrocloreto e hidrobromuro; sulfato; citrato; tartrato; glicolato; y oxalato.

Aminoácidos

La expresión “resto ácido” se refiere a restos aminoácidos en forma D o L que tienen cadenas laterales que comprenden grupos ácidos. Los ejemplos de restos ácidos incluyen D y E.

La expresión “resto amida” se refiere a restos aminoácidos en forma D o L que tienen cadenas laterales que comprenden derivados de amida de grupos ácidos. Los ejemplos de restos incluyen N y Q.

La expresión “resto aromático” se refiere a restos aminoácidos en forma D o L que tienen cadenas laterales que comprenden grupos aromáticos. Los ejemplos de restos aromáticos incluyen F, Y y W.

La expresión “resto básico” se refiere a restos aminoácidos en forma D o L que tienen cadenas laterales que comprenden grupos básicos. Los ejemplos de restos básicos incluyen H, K y R.

La expresión “resto hidrófilo” se refiere a restos aminoácidos en forma D o L que tienen cadenas laterales que comprenden grupos polares. Los ejemplos de restos hidrófilos incluyen C, S, T, N y Q.

La expresión “resto no funcional” se refiere a restos aminoácidos en forma D o L que tienen cadenas laterales que carecen de grupos ácidos, básicos o aromáticos. Los ejemplos de restos aminoácidos no funcionales incluyen M, G, A, V, I, L y norleucina (Nle).

La expresión “resto hidrófobo neutro” se refiere a restos aminoácidos en forma D o L que tienen cadenas laterales que carecen de grupos básicos, ácidos o polares. Los ejemplos de restos aminoácidos hidrófobos neutros incluyen A, V, L, I, P, W, M y F.

La expresión “resto hidrófobo polar” se refiere a restos aminoácidos en forma D o L que tienen cadenas laterales que comprenden grupos polares. Los ejemplos de restos aminoácidos hidrófobos polares incluyen T, G, S, Y, C, Q y N.

La expresión “resto hidrófobo” se refiere a restos aminoácidos en forma D o L que tienen cadenas laterales que carecen de grupos básicos o ácidos. Los ejemplos de restos aminoácidos hidrófobos incluyen A, V, L, I, P, W, M, F, T, G, S, Y, C, Q y N.

Péptidos

El término “péptido” se refiere a moléculas de 1 a 40 aminoácidos, prefiriéndose moléculas de 5 a 20 aminoácidos. Los ejemplos de péptidos pueden comprender el dominio modulador de TALL-1 de una molécula que aparece en la naturaleza o comprenden secuencias aleatorizadas.

El término “aleatorizado”, tal como se utiliza para referirse a secuencias peptídicas, se refiere a secuencias totalmente aleatorizadas (por ejemplo, seleccionadas mediante métodos de presentación de fagos o selección de ARN-péptidos), y secuencias en las que uno o más restos de una molécula que aparece en la naturaleza están reemplazados por un resto aminoácidos que no aparece en esta posición en la molécula que aparece en la naturaleza. Los ejemplos de métodos para identificar secuencias peptídicas incluyen presentación de fagos, presentación de *E. coli*, presentación de ribosomas, selección de ARN-péptidos, selección química y similares.

La expresión “dominio modulador de TALL-1” se refiere a cualquier secuencia de aminoácidos que se une a TALL-1 y comprende secuencias que aparecen en la naturaleza o secuencias aleatorizadas. Los ejemplos de dominios moduladores de TALL-1 pueden identificarse o derivarse mediante presentación de fagos u otros métodos mencionados en la presente.

La expresión “antagonista de TALL-1” se refiere a una molécula que se une a TALL-1 y aumenta o disminuye uno o más parámetros de ensayo de forma opuesta al efecto sobre estos parámetros por TALL-1 nativa de longitud completa. Esta actividad puede determinarse, por ejemplo, mediante los ensayos descritos en la subsección titulada “Biological activity of AGP-3” en la sección de materiales y métodos de la solicitud de patente titulada “TNF-RELATED PROTEINS”, documento WO 00/47740, publicada el 17 de agosto, 2000.

Vehículos y peptidocuerpos

El término “vehículo” se refiere a una molécula que evita la degradación y/o aumenta la semivida, reduce la toxicidad, reduce la inmunogenicidad, o aumenta la actividad biológica de una proteína terapéutica. Los ejemplos de vehículos incluyen un dominio Fc (que se prefiere), así como un polímero lineal (por ejemplo, polietilenglicol (PEG), polilisina, dextrano, etc.); un polímero de cadena ramificada (véase, por ejemplo, la patente de EEUU n° 4.289.872 de Denkenwalter *et al.*, otorgada el 15 de septiembre, 1981; documento 5.229.490 de Tam, otorgada el 20 de julio, 1993; documento WO 93/21259 de Frechet *et al.*, publicada el 28 de octubre, 1993); un lípido; un grupo colesterol (tal como un esteroide); un carbohidrato u oligosacárido (por ejemplo, dextrano); cualquier proteína, polipéptido o péptido

natural o sintético que se une a un receptor de reciclaje; albúmina, incluyendo albúmina de suero humana (HSA), el dominio de cremallera de leucina, y cualquier otra proteína y fragmento de proteína de este tipo. Los vehículos se describen más a fondo a continuación.

La expresión “Fc nativo” se refiere a una molécula o secuencia que comprende la secuencia de un fragmento de no unión al antígeno que resulta de la digestión del anticuerpo completo, tanto en forma monómera como multímera. La fuente de inmunoglobulina original del Fc nativo es preferiblemente de origen humano, y puede ser cualquiera de las inmunoglobulinas, aunque se prefieren IgG1 e IgG2. Los Fc nativos están formados por polipéptidos monómeros que pueden enlazarse para producir formas dímeras o multímeras mediante asociación covalente (es decir, enlaces disulfuro) y no covalente. El número de enlaces disulfuro intermoleculares entre subunidades monómeras de las moléculas Fc nativas varía de 1 a 4 dependiendo de la clase (por ejemplo, IgG, IgA, IgE) o la subclase (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgA1, IgGA2). Un ejemplo de un Fc nativo es un dímero con enlace disulfuro que resulta de la digestión con papaína de una IgG (véase Ellison *et al.* (1982), *Nucleic Acids Res.*, 10:4071-4079). La expresión “Fc nativo”, tal como se utiliza en la presente, es genérica para las formas monómeras, dímeras y multímeras.

La expresión “variante de Fc” se refiere a una molécula o secuencia que se modifica a partir de un Fc nativo, pero que aún comprende un sitio de unión para el receptor de reciclaje, FcRn. Las solicitudes internacionales WO 97/34631 (publicada el 25 de septiembre, 1997) y WO 96/32478 describen ejemplos de variantes de Fc, así como la interacción con el receptor de reciclaje. Por tanto, la expresión “variante de Fc” comprende una molécula o secuencia que se humaniza a partir de un Fc nativo no humano. Además, un Fc nativo comprende sitios que pueden eliminarse porque proporcionan características estructurales o actividad biológica que no se requieren para las moléculas de fusión de la presente invención. Por tanto, la expresión “variante de Fc” comprende una molécula o secuencia que carece de uno o más sitios Fc nativos o restos que afectan o están implicados en (1) la formación de enlaces disulfuro, (2) la incompatibilidad con una célula hospedante seleccionada, (3) la heterogeneidad N-terminal tras la expresión en una célula hospedante seleccionada, (4) la glicosilación, (5) la interacción con el complemento, (6) la unión a un receptor de Fc distinto del receptor de reciclaje, o (7) la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (DAC). Los variantes de Fc se describen con más detalle a continuación en la presente.

La expresión “dominio Fc” incluye secuencias y moléculas de Fc nativo y variantes de Fc como se definió anteriormente. Al igual que con los variantes de Fc y los Fc nativos, la expresión “dominio Fc” incluye moléculas en forma monómera o multímera, tanto digeridas a partir del anticuerpo completo como producidas por otros medios.

El término “multímero”, tal como se aplica a dominios Fc o moléculas que comprenden dominios Fc, se refiere a moléculas que tienen dos o más cadenas polipeptídicas asociadas covalentemente, no covalentemente, o mediante interacciones covalentes y no covalentes. Las moléculas de IgG forman, de manera típica, dímeros; IgM, pentámeros; IgD, dímeros; y IgA, monómeros, dímeros, trímeros o tetrámeros. Pueden formarse multímeros aprovechando la secuencia y actividad resultante de la fuente de Ig nativa del Fc, o mediante la derivatización (como se define a continuación) de dicho Fc nativo.

El término “dímero”, tal como se aplica a dominios Fc o moléculas que comprenden dominios Fc, se refiere a moléculas que tienen dos cadenas polipeptídicas asociadas covalentemente o no covalentemente. Por tanto, los ejemplos de dímeros dentro del alcance de esta invención son como se muestra en la figura 1.

Los términos “derivatizante” y “derivado” o “derivatizado” comprenden procesos y los compuestos resultantes, respectivamente, en los que (1) el compuesto tiene una porción cíclica; por ejemplo, el entrecruzamiento entre restos cisteinilo dentro del compuesto; (2) el compuesto está entrecruzado o tiene un sitio de entrecruzamiento; por ejemplo, el compuesto tiene un resto cisteinilo y, por tanto, forma dímeros entrecruzados en cultivo o *in vivo*; (3) uno o más enlaces peptídico está reemplazado por un enlace no peptídico; (4) el N-terminal está reemplazado por -NRR¹, NRC(O)R¹, -NRC(O)OR¹, -NRS(O)₂R¹, -NHC(O)NHR, un grupo succinimida, o benciloxycarbonil-NH- sustituido o no sustituido, en los que R y R¹ y los sustituyentes del anillo son como se define en la presente a continuación; (5) el C-terminal está reemplazado por -C(O)R² o -NR³R⁴, en los que R², R³ y R⁴ son como se define en la presente a continuación; y (6) compuestos en los que los restos aminoácidos individuales se modifican mediante un tratamiento con agentes capaces de reaccionar con cadenas laterales o restos terminales seleccionados. Los derivados se describen más a fondo a continuación en la presente.

Los términos “peptidocuerpo” y “peptidocuerpos” se refieren a moléculas que comprenden un dominio Fc y al menos un péptido. Estos peptidocuerpos pueden ser multímeros o dímeros o sus fragmentos, y pueden estar derivatizados. En la presente invención, las moléculas de fórmulas II a VI, a continuación, son peptidocuerpos en los que V¹ es un dominio Fc.

Estructura de los compuestos

En general. Los presentes inventores identificaron secuencias capaces de unirse y modular la actividad biológica de TALL-1. Estas secuencias pueden modificarse mediante las técnicas mencionadas anteriormente, mediante las cuales uno o más aminoácidos pueden cambiarse mientras que se mantiene, o incluso se mejora, la afinidad de unión del péptido.

ES 2 295 404 T3

En las composiciones de materia preparadas según esta invención, el(los) péptido(s) puede(n) unirse al vehículo a través del N-terminal o C-terminal del péptido. Cualquiera de estos péptidos puede unirse en tándem (es decir, secuencialmente), con o sin conectores. Por tanto, las moléculas de vehículo-péptido de esta invención pueden describirse mediante la siguiente fórmula:



en la que:

V^1 es un vehículo (preferiblemente un dominio Fc);

X^1 y X^2 se seleccionan cada uno independientemente de $-(L^1)_c-P^1$, $-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2$, $-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_e-P^3$, y $-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_e-P^3-(L^4)_f-P^4$;

P^1 , P^2 , P^3 y P^4 son cada uno independientemente secuencias de dominios moduladores de TALL-1, tales como los de las fórmulas I(a) a I(i);

L^1 , L^2 , L^3 y L^4 son cada uno independientemente conectores; y

a, b, c, d, e y f son cada uno independientemente 0 ó 1, con la condición de que al menos uno de a y b es 1.

Por tanto, el compuesto II comprende los compuestos preferidos de fórmulas



y sus multímeros, en la que V^1 es un dominio Fc y está unido al C-terminal de A^1 ;



y sus multímeros, en la que V^1 es un dominio Fc y está unido al N-terminal de A^2 ;



y sus multímeros, en la que V^1 es un dominio Fc y está unido al N-terminal de $-(L^1)_c-P^1$; y



y sus multímeros, en la que V^1 es un dominio Fc y está unido al N-terminal de $-L^1-P^1-L^2-P^2$.

Péptidos. Los péptidos de esta invención son útiles como péptidos moduladores de TALL-1 o como dominios moduladores de TALL-1 en las moléculas de fórmulas II a VI. Las moléculas de esta invención que comprenden estas secuencias peptídicas pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica.

Las secuencias peptídicas preferidas son aquellas con la anterior fórmula I(a) que tienen los sustituyentes identificados a continuación.

ES 2 295 404 T3

TABLA 1

Sustituyentes del péptido preferidos

Fórmula I(a)	a^8 es T; a^9 es un resto básico (el más preferido es K); y a^{12} es un resto hidrófobo neutro (el más preferido es F).
Fórmula I(b)	b^3 es D, Q o E; b^6 es un W o Y; b^{10} es T; b^{11} es K o R; y b^{14} es V o L.
Fórmula I(c)	c^9 es T; c^{10} es K o R; c^{13} es I, L o V; y c^{17} es A o L.
Fórmula I(d)	d^{12} es T.
Fórmula I(e)	e^{11} es T.
Fórmula I(f)	f^9 es T f^{10} es K; y f^{13} es V.
Fórmula I(g)	g^5 es W; g^8 es P; g^{10} es E; y g^{13} es un resto básico.
Fórmula I(h)	h^1 es G; h^6 es A; h^7 es un resto hidrófobo neutro; y h^{10} es un resto ácido.
Fórmula I(i)	i^2 es W; e i^{14} es W.

Las secuencias peptídicas preferidas aparecen en la tabla 2 a continuación.

ES 2 295 404 T3

TABLA 2

Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

Secuencia	SEQ ID NO:
PGTCFPFPWECTHA	29
WGACWFPFWECFKE	30
VPFCDLLTKHCFEA	31
GSRCYKWDVLTQCFHH	32
LPGCKWDLLIKQWVCDPL	33
SADCYFDILTKSDVCTSS	34
SDDCMYDQLTRMFICSNL	35
DLNCKYDELTYKEWCQFN	36
PHDCKYDLLTRQMVCHGL	37
RNHCFWDHLLKQDICPSP	38
ANQCWWSLTKQVCEFF	39
YKGRQWDLILTRSWVVS	126
QDVGLWWDILTRAWMPNI	127
QNAQRVWDLILRTWVYPQ	128
GWNEAWWDELTKIWWLEQ	129
RTICDTWDSLTKKCVPOS	130
GAIMQFWDSLTKTWLRQS	131
WLHSGWWDPLTKHWLQKV	132
SEWFFWFDPLTRAQLKFR	133
GVWFWWFDPLTKQWTQAG	134
MOCKGYDILTKWCVTNG	135
LWSKEVWDILTKSNVSOA	136
KAAGWFWDLTKVWVPAP	137
AYQTFWWSLTRLWLSTT	138
SGQHFWDLLTRSWTPST	139
LGVGQKWDPLTKQWVSRG	140
VGKMCQWDPLIKRTVCVG	141
CRQGAKFDDLTKQCLLGR	142
GQAIRHWDVLTQWVDSQ	143
RGPCGSWDLTKHCLDSQ	144
WQWKQWDLTKQMVWVG	145
PITICRKDLTKQVVCLD	146
KTCNGKWDLLTKQCLQQA	147
KCLKGKWDLLTKQCVTEV	148
RCWNGKWDLLTKQCIHPW	149
NRDMRKWDPLIKQWIVRP	150
QAAAATWDLTKQWLVPF	151
PEGGPKWDPLTKQFLPPV	152
QTPQKKWDLTKQWFTRN	153
IGSPCKWDLTKQMICQT	154
CTAAGKWDLLTKQCIQEK	155
VSQCMKWDLLTKQCLQGW	156
VNGTWKWDLLTKQYLPPQ	157
GWWEWKWDLLTKQWYRPQ	158
TAQVSKWDLTKQWLPLA	159
QLWGTWDLTKQYIQIM	160
WATSQKWDLLTKQWVQNM	161
QRQCAKWDLLTKQCVLFY	162

	KTTDCKWDLLTKQRICQV	163
	LLCQGWKWDLLTKQCLKLR	164
	LMWFWKWDLLTKQLVPTP	165
5	QTNWAKWDLLTKQWIGPM	166
	NKELLKWDLLTKQCRGRS	167
	GQKDLKWDLLTKQYVROS	168
	PKPCQKWDLLTKQCLGSV	169
10	GQIGWKWDLLTKQWIQTR	170
	VWLDWKWDLLTKQWIHPQ	171
	QEWYKWDLLTKQWGLR	172
	HWDSWKWDLLTKQWVVOA	173
	TRPLOKWDLLTKQWLRVG	174
15	SDQWQKWDLLTKQWFDV	175
	QOTPMKWDLLTKQWIRRH	176
	QGECKWDLLTKQCFPGQ	177
	GQMGWRWDPLTKMCLGPS	178
20	QLDGCKWDLLTKQKVCIP	179
	HGYWQKWDLLTKQWVSSE	180
	HQGCQKWDLLTKQWLPCH	181
	LHKACKWDLLTKQWPMQ	182
	GPPGSVWDLLTKIWIQTG	183
25	ITQDWRFDTLTRLWLPLR	184
	QGGFAANDVLTKMWITVP	185
	GHGTPWWDALTRIWLGV	186
	VWPWQKWDLLTKQFVFQD	187
30	WQWSWKWDLLTKQYISSS	188
	NQTLWKWDLLTKQFITYM	60
	PVYQGWWDLTCLKYINDG	61
	WLDGGWRDPLIKRSVOLG	62
35	GHQQFKWDLLTKQWVQSN	63
	QRVGQFWDVLTKMFITGS	64
	QAQGSYDALIKTWIRWP	65
	GWMHWKWDPLTKQALPWM	66
	GHPTYKWDLLTKQWILQM	67
40	WNNWSLWDPLTKLWLQON	68
	WQWGWKWDLLTKQWVQQQ	69
	GQMGWRWDPLTKMWLGTS	70

Se advierte que los receptores conocidos para TALL-1 presentan alguna homología de secuencia con los péptidos preferidos:

12-3 **LPGCKWDLLTKQWVCDPL**
BAFFR **MRRGPRSLRGRDAPVPTPCVPTECYDLLVRKCVDCRL**
TACI **TICNHQSQRTCAAFCSRSLSCRKEQGFYDHLRDCISCASI**
BCMA **FVSPSQEIRGRFRRLQAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRC**

(SEQ ID NO:33, 195, 196 y 197, respectivamente).

Cualquier péptido que contiene un resto cisteinilo puede entrecruzarse con otro péptido que contiene Cys, de los cuales uno o ambos pueden estar unidos a un vehículo. Cualquier péptido que tenga más de un resto Cys puede formar un enlace disulfuro intrapéptido, también. Cualquiera de estos péptidos puede derivatizarse como se describe a continuación en la presente.

Otras secuencias peptídicas útiles pueden resultar de las modificaciones conservativas y/o no conservativas de las secuencias de aminoácidos de las secuencias en la tabla 2.

Las modificaciones conservativas producirán péptidos que tienen características funcionales y químicas similares a los del péptido a partir del cual se realizan dichas modificaciones. Por contraste, pueden lograrse unas modificaciones sustanciales en las características funcionales y/o químicas de los péptidos seleccionando sustituciones en la secuencia

de aminoácidos que se diferencien significativamente en su efecto sobre el mantenimiento de (a) la estructura del esqueleto molecular en el área de la sustitución, por ejemplo, como una conformación en lámina o hélice, (b) la carga o hidrofobicidad de la molécula en el sitio diana, o (c) el tamaño de la molécula.

Por ejemplo, una “sustitución de aminoácidos conservativa” puede implicar una sustitución de un resto aminoácido nativo por un resto no nativo, de forma que afecte poco o nada a la polaridad o carga del resto aminoácido en esa posición. Además, cualquier resto nativo en el polipéptido también puede sustituirse con alanina, como se ha descrito previamente para la “mutagénesis de barrido de alanina” (véase, por ejemplo, McLennan *et al.*, 1998, *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, 643:55-67; Sasaki *et al.*, 1998, *Adv. Biophys.*, 35:1-24, que analizan la mutagénesis de barrido de alanina).

Los expertos en la técnica pueden determinar las sustituciones de aminoácidos deseadas (conservativas o no conservativas) en el momento en que se deseen dichas sustituciones. Por ejemplo, pueden utilizarse las sustituciones de aminoácidos para identificar restos importantes de la secuencia peptídica, o para aumentar o disminuir la afinidad del péptido o moléculas de vehículo-péptido (véanse las fórmulas anteriores) descritos en la presente. Los ejemplos de sustituciones de aminoácidos se indican en la tabla 3.

TABLA 3

Sustituciones de aminoácidos

Restos originales	Ejemplos de sustituciones	Sustituciones preferidas
Ala (A)	Val, Leu, Ile	Val
Arg (R)	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn (N)	Gln	Gln
Asp (D)	Glu	Glu
Cys (C)	Ser, Ala	Ser
Gln (Q)	Asn	Asn
Glu (E)	Asp	Asp
Gly (G)	Pro, Ala	Ala
His (H)	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe, norleucina	Leu
Leu (L)	norleucina, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys (K)	Arg, ácido 1,4- diaminobutírico, Gln, Asn	Arg
Met (M)	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu
Pro (P)	Ala	Gly
Ser (S)	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr, Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val (V)	Ile, Met, Leu, Phe, Ala, norleucina	Leu

En ciertas realizaciones, las sustituciones de aminoácidos conservativas también incluyen restos aminoácidos que no aparecen en la naturaleza, que se incorporan, de forma típica, mediante síntesis peptídica química, en lugar de síntesis en sistemas biológicos.

- 5 Como se advirtió en la anterior sección “Definición de términos”, los restos que aparecen en la naturaleza pueden dividirse en clases basadas en las propiedades comunes de las cadenas laterales que pueden ser útiles para modificaciones en la secuencia. Por ejemplo, las sustituciones no conservativas pueden implicar el intercambio de un miembro de una de estas clases por un miembro de otra clase. Estos restos sustituidos pueden introducirse en regiones del péptido que son homólogas con ortólogos no humanos, o en las regiones no homólogas de la molécula. Además, también se
10 pueden realizar modificaciones utilizando P o G con el fin de influir en la orientación de la cadena.

- Cuando se realicen dichas modificaciones hay que tener en cuenta el índice hidropático de los aminoácidos. A cada aminoácido se le ha asignado un índice hidropático basándose en sus características de hidrofobicidad y carga, y éstos son: isoleucina (+4,5); valina (+4,2); leucina (+3,8); fenilalanina (+2,8); cisteína/cistina (+2,5); metionina (+1,9);
15 alanina (+1,8); glicina (-0,4); treonina (-0,7); serina (-0,8); triptófano (-0,9); tirosina (-1,3); prolina (-1,6); histidina (-3,2); glutamato (-3,5); glutamina (-3,5); aspartato (-3,5); asparagina (-3,5); lisina (-3,9); y arginina (-4,5).

- La importancia del índice hidropático de los aminoácidos para conferir una función biológica interactiva a una proteína se comprende en la técnica (Kyte *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 157:105-131 (1982)). Se sabe que ciertos aminoácidos
20 pueden sustituirse por otros aminoácidos que tengan una puntuación o índice hidropático similar y aún se mantiene una actividad biológica similar. Cuando se realizan cambios basados en el índice hidropático, se prefiere la sustitución de aminoácidos cuyos índices hidropáticos están dentro de ± 2 , prefiriéndose particularmente aquellos que están dentro de ± 1 , y prefiriéndose aún más aquellos que están dentro de $\pm 0,5$.

- 25 También se comprende en la técnica que la sustitución de aminoácidos parecidos puede realizarse de forma eficaz basándose en la hidrofiliidad. La mayor hidrofiliidad media local de una proteína, gobernada por la hidrofiliidad de sus aminoácidos adyacentes, se correlaciona con su inmunogenicidad y antigenicidad, es decir, con una propiedad biológica de la proteína.

- 30 Se han asignado los siguientes valores de hidrofiliidad a los restos aminoácidos: arginina (+3,0); lisina (+3,0); aspartato (+3,0 ± 1); glutamato (+3,0 ± 1); serina (+0,3); asparagina (+0,2); glutamina (+0,2); glicina (0); treonina (-0,4); prolina (-0,5 ± 1); alanina (-0,5); histidina (-0,5); cisteína (-1,0); metionina (-1,3); valina (-1,5); leucina (-1,8); isoleucina (-1,8); tirosina (-2,3); fenilalanina (-2,5); triptófano (-3,4). Cuando se realizan cambios basándose en valores
35 similares de hidrofiliidad, se prefiere la sustitución de aminoácidos cuyos valores de hidrofiliidad están dentro de ± 2 , prefiriéndose particularmente aquellos que están dentro de ± 1 , y prefiriéndose aún más aquellos que están dentro de $\pm 0,5$. También se pueden identificar epítomos a partir de secuencias primarias de aminoácidos basándose en la hidrofiliidad. Estas regiones también se denominan “regiones nucleares epitópicas”.

- Un experto en la técnica es capaz de determinar los variantes adecuados del polipéptido, como se indica en las
40 anteriores secuencias, utilizando técnicas muy conocidas. Para identificar áreas adecuadas de la molécula que pueden cambiarse sin destruir la actividad, un experto en la técnica puede dirigirse a áreas que no se crea que sean importantes para la actividad. Por ejemplo, cuando se conocen polipéptidos similares con actividades similares de la misma especie o de otra especie, un experto en la técnica pueden comparar la secuencia de aminoácidos de un péptido con péptidos similares. Cuando se realiza dicha comparación, se pueden identificar restos y porciones de las moléculas que están
45 conservadas entre polipéptidos similares. Se apreciará que será menos probable que los cambios en las áreas de un péptido que no se conservan, en relación con dichos péptidos similares, afecten de forma adversa a la actividad biológica y/o estructura del péptido. Un experto en la técnica también sabrá que, incluso en regiones relativamente conservadas, se pueden sustituir los restos que aparecen en la naturaleza por aminoácidos químicamente similares manteniendo la actividad (sustituciones conservativas de restos aminoácidos). Por tanto, incluso las áreas que son importantes para la
50 actividad biológica o para la estructura pueden someterse a sustituciones conservativas de aminoácidos sin destruir la actividad biológica o sin afectar de forma adversa a la estructura del péptido.

- Además, un experto en la técnica puede analizar los estudios de estructura-función que identifican restos en péptidos similares que son importantes para la actividad o estructura. A la vista de dicha comparación, se pueden predecir
55 la importancia de los restos aminoácidos en un péptido que se corresponden con restos aminoácidos que son importantes para la actividad o estructura en péptidos similares. Un experto en la técnica puede optar por sustituciones de aminoácidos químicamente similares para dichos restos aminoácidos importantes predichos de los péptidos.

- Un experto en la técnica también puede analizar la estructura tridimensional y la secuencia de aminoácidos con
60 relación a esta estructura en polipéptidos similares. A la vista de dicha información, un experto en la técnica puede predecir la alineación de los restos aminoácidos de un péptido con respecto a su estructura tridimensional. Un experto en la técnica puede elegir no realizar cambios radicales en los restos aminoácidos de los cuales se predice que están sobre la superficie de la proteína, puesto que estos restos pueden estar implicados en importantes interacciones con otras moléculas. Además, un experto en la técnica puede generar variantes de ensayo que contienen una única sustitución
65 de aminoácido en cada resto de aminoácido deseado. Los variantes entonces pueden seleccionarse utilizando ensayos de actividad conocidos por los expertos en la técnica. Estos datos pueden utilizarse para obtener información acerca de variantes adecuados. Por ejemplo, si se descubre que un cambio en un resto aminoácido concreto da como resultado la destrucción de la actividad, una actividad indeseablemente reducida o no adecuada, los variantes con dicho cambio

deben evitarse. En otras palabras, basándose en la información recogida a partir de estos experimentos de rutina, un experto en la técnica puede determinar con facilidad los aminoácidos en los que deben evitarse más sustituciones, por sí solos o en combinación con otras mutaciones.

Una serie de publicaciones científicas se han dirigido a la predicción de la estructura secundaria (véase Moulton, *Curr. Op. in Biotech.*, 7(4):422-427 (1996); Chou *et al.*, *Biochemistry*, 13(2):222-245; Chou *et al.*, *Biochemistry*, 113(2):211-222 (1974); Chou *et al.*, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 47:45-148 (1978); Chou *et al.*, *Ann. Rev. Biochem.*, 47:251-276; y Chou *et al.*, *Biophys. J.*, 26:367-384 (1979)). Además, en la actualidad están disponibles programas de ordenador para ayudar a predecir la estructura secundaria. Un método para predecir la estructura secundaria se basa en la formación de modelos de homología. Por ejemplo, dos polipéptidos o proteínas que tienen una identidad de secuencia mayor que 30%, o una similitud mayor que 40%, a menudo tienen topologías estructurales similares. El reciente crecimiento de la base de datos estructurales de proteínas (PDB) ha proporcionado una mayor predictibilidad de la estructura secundaria, incluyendo el número potencial de plegamientos dentro de la estructura de un polipéptido o proteína. Véase Holm *et al.*, *Nucl. Acid. Res.*, 27(1):244-247 (1999). Se ha sugerido (Brenner *et al.*, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 7(3):369-376 (1997)) que existe un número limitado de plegamientos en un polipéptido o proteína dados, y que cuando se haya resuelto el número crítico de estructuras, la predicción estructural ganará espectacularmente en precisión.

Otros métodos para predecir la estructura secundaria incluyen el “enhebrado” (Jones, D., *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 7(3):377-387 (1997); Sippl *et al.*, *Structure*, 4(1):15-19 (1996)), el “análisis del perfil” (Bowie *et al.*, *Science*, 253:164-170 (1991); Gribskov *et al.*, *Meth. Enzym.*, 183:146-159 (1990); Gribskov *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 84(13):4355-4358 (1987)), y el “enlace evolutivo” (véase Home, *supra*, y Brenner, *supra*).

Vehículos. Esta invención requiere la presencia de al menos un vehículo (V¹) unido al péptido a través del N-terminal, C-terminal o una cadena lateral de uno de los restos aminoácidos. También pueden emplearse múltiples vehículos: por ejemplo, los Fc en cada terminal o un Fc en un terminal y un grupo PEG en el otro terminal o una cadena lateral. Los ejemplos de vehículos incluyen:

- un dominio Fc;
- otras proteínas, polipéptidos o péptidos capaces de unirse a un receptor de reciclaje;
- albúmina de suero humana (HSA);
- un dominio de cremallera de leucina (LZ);
- polietilenglicol (PEG), incluyendo PEG de 5 kD, 20 kD y 30 kD, así como otros polímeros;
- dextrano;

y otras moléculas conocidas en la técnica por proporcionar una mayor semivida y/o protección frente a la eliminación o degradación proteolítica.

Se prefiere un dominio Fc como vehículo. El dominio Fc puede estar condensado con los N- o C-terminales de los péptidos, o en ambos N- y C-terminales. Se prefiere la fusión al N-terminal.

Como se advirtió anteriormente, los variantes de Fc son vehículos adecuados dentro del alcance de esta invención. Un Fc nativo puede ser extensamente modificado para formar un variante de Fc según esta invención, con la condición de que se mantenga la unión al receptor de reciclaje; véanse, por ejemplo, los documentos WO 97/34631 y WO 96/32478. En estos variantes de Fc se pueden eliminar uno o más sitios de un Fc nativo que proporcionan unas características estructurales o actividad funcional no requerida por las moléculas de fusión de esta invención. Se pueden eliminar estos sitios, por ejemplo, sustituyendo o deleccionando restos, insertando restos en el sitio, o truncando porciones que contienen el sitio. Los restos insertados o sustituidos también pueden ser aminoácidos alterados, tales como peptidomiméticos o D-aminoácidos. Los variantes de Fc pueden resultar deseables por una serie de razones, varias de las cuales se describen a continuación. Los ejemplos de variantes de Fc incluyen moléculas y secuencias en las que:

1. Se eliminan los sitios implicados en la formación de enlaces disulfuro. Esta eliminación puede evitar la reacción con otras proteínas que contienen cisteína presentes en la célula hospedante utilizadas para producir las moléculas de la invención. Para este fin, el segmento que contiene cisteína en el N-terminal puede truncarse, o los restos cisteína pueden deleccionarse o sustituirse con otros aminoácidos (por ejemplo, alanilo, serilo). En particular, se puede truncar el segmento de 20 aminoácidos N-terminal de SEQ ID NO:2, o deleccionar o sustituir los restos cisteína en las posiciones 7 y 10 de SEQ ID NO:2. Incluso cuando se eliminan los restos cisteína, los dominios Fc de cadena sencilla todavía pueden formar un dominio Fc dimérico que se mantiene unido de forma no covalente.

2. Un Fc nativo se modifica para que sea más compatible con una célula hospedante seleccionada. Por ejemplo, se puede eliminar la secuencia PA cerca del N-terminal de un Fc nativo típico, que puede ser reconocido por una enzima digestiva en *E. coli*, tal como prolina iminopeptidasa. También se puede añadir un resto metionina N-terminal, en

especial cuando la molécula se expresa recombinantemente en una célula bacteriana, tal como *E. coli*. El dominio Fc de SEQ ID NO:2 es uno de estos variantes de Fc.

3. Se elimina una porción del N-terminal de un Fc nativo para evitar la heterogenicidad N-terminal cuando se expresa en una célula hospedante seleccionada. Para este fin, se puede deleccionar cualquiera de los 20 restos aminoácidos en el N-terminal, en particular aquellos en las posiciones 1, 2, 3, 4 y 5.

4. Se eliminan uno o más sitios de glicosilación. Los restos que están glicosilados de forma típica (por ejemplo, asparagina) pueden conferir una respuesta citolítica. Estos restos pueden deleccionarse o sustituirse por restos no glicosilados (por ejemplo, alanina).

5. Se eliminan los sitios implicados en la interacción con el complemento, tal como el sitio de unión C1q. Por ejemplo, se puede deleccionar o sustituir la secuencia EKK de IgG1 humana. El reclutamiento del complemento puede no resultar ventajoso para las moléculas de esta invención y, así, puede evitarse con dicho variante de Fc.

6. Se eliminan sitios que afectan a la unión a receptores de Fc distintos del receptor de reciclaje. Un Fc nativo puede tener sitios para la interacción con ciertos leucocitos que no se requieren para las moléculas de fusión de la presente invención y, así, pueden eliminarse.

7. Se elimina el sitio ADCC. Los sitios ADCC son conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, *Molec. Immunol.*, 29(5):633-639 (1992) con respecto a los sitios ADCC en IgG1. Estos sitios, también, no se requieren para las moléculas de fusión de la presente invención y, así, pueden eliminarse.

8. Cuando el Fc nativo se deriva de un anticuerpo no humano, el Fc nativo puede humanizarse. De forma típica, para humanizar un Fc nativo se sustituyen restos seleccionados en el Fc nativo no humano, por restos que se encuentran normalmente en el Fc nativo humano. Las técnicas para la humanización de anticuerpos son muy conocidas en la técnica.

Los variantes de Fc preferidos incluyen los siguientes. En la SEQ ID NO:2 (figura 3), la leucina en la posición 15 puede sustituirse por glutamato; el glutamato en la posición 99 por alanina; y las lisinas en las posiciones 101 y 103 por alaninas. Además, pueden sustituirse uno o más restos tirosina por restos fenilalanina.

Un vehículo alternativo puede ser una proteína, polipéptido, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo, o molécula pequeña (por ejemplo, un compuesto peptidomimético) capaz de unirse a un receptor de reciclaje. Por ejemplo, se puede emplear como vehículo un polipéptido como se describe en la patente de EEUU n° 5.739.277, otorgada el 14 de abril, 1998 de Presta *et al.* Los péptidos también pueden seleccionarse mediante presentación de fagos o selección de ARN-péptidos para la unión al receptor de reciclaje FcRn. Estos compuestos de unión al receptor de reciclaje también se incluyen dentro del significado de “vehículo” y están dentro del alcance de esta invención. Estos vehículos deben seleccionarse para que aumenten la semivida (por ejemplo, evitando secuencias reconocidas por proteasas) y disminuyan la inmunogenicidad (por ejemplo, favoreciendo secuencias no inmunogénicas, como se ha descubierto en la humanización de anticuerpos).

Como se advirtió anteriormente, también pueden emplearse vehículos poliméricos para V¹. En la actualidad están disponibles diversos medios para unir restos químicos útiles como vehículos, véase, por ejemplo, la publicación internacional del tratado de cooperación de patentes (“PCT”) n° WO 96/11953, titulado “N-Terminally Chemically Modified Protein Compositions and Methods”. Esta publicación PCT describe, entre otras cosas, la unión selectiva de polímeros hidrosolubles al N-terminal de proteínas.

Un vehículo polimérico preferido es el polietilenglicol (PEG). El grupo PEG puede tener cualquier peso molecular conveniente y puede ser lineal o ramificado. El peso molecular medio del PEG variará preferiblemente de aproximadamente 2 kiloDalton (“kD”) a aproximadamente 100 kD, más preferiblemente de aproximadamente 5 kD a aproximadamente 50 kD, lo más preferible de aproximadamente 5 kD a aproximadamente 10 kD. Los grupos PEG se unen, en general, a los compuestos de la invención mediante acilación o alquilación reductora a través de un grupo reactivo sobre el resto PEG (por ejemplo, un grupo aldehído, amino, tiol o éster) con un grupo reactivo sobre el compuesto de la invención (por ejemplo, un grupo aldehído, amino o éster).

Una estrategia útil para la PEGilación de péptidos sintéticos consiste en combinar, a través de la formación de un enlace conjugado en disolución, un péptido y un resto PEG, portando cada uno una funcionalidad especial que es mutuamente reactiva entre sí. Los péptidos pueden prepararse con facilidad con una síntesis en fase sólida convencional. Los péptidos se “preactivan” con un grupo funcional apropiado en un sitio específico. Los precursores se purifican y se caracterizan totalmente antes de hacerlos reaccionar con el resto PEG. El acoplamiento del péptido con PEG normalmente se realiza en fase acuosa y puede controlarse con facilidad mediante HPLC analítica de fase inversa. Los péptidos PEGilados pueden purificarse con facilidad mediante HPLC preparativa y caracterizarse mediante HPLC analítica, análisis de aminoácidos y espectrometría de masas de desorción de láser.

Los polímeros de polisacáridos son otro tipo de polímero hidrosoluble que puede emplearse para la modificación de proteínas. Los dextranos son polímeros de polisacáridos que están formados por subunidades individuales de glucosa enlazada predominantemente por enlaces α 1-6. El dextrano, en sí mismo, se encuentra disponible en muchos intervalos

de peso molecular, y puede adquirirse con facilidad en pesos moleculares de aproximadamente 1 kD a aproximadamente 70 kD. El dextrano es un polímero hidrosoluble adecuado para su uso en la presente invención como vehículo en sí mismo, o en combinación con otro vehículo (por ejemplo, Fc). Véanse, por ejemplo, los documentos WO 96/11953 y WO 96/05309. Se ha indicado el uso de dextrano conjugado con inmunoglobulinas terapéuticas o de diagnóstico; véase, por ejemplo, la publicación de patente europea n° 0315456. Se prefiere el dextrano de aproximadamente 1 kD a aproximadamente 20 kD cuando se emplea el dextrano como vehículo según la presente invención.

Conectores. Cualquier grupo “conector” es opcional. Cuando está presente, su estructura química no es crítica, puesto que actúa principalmente como espaciador. El conector está formado preferiblemente por aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces peptídicos. Así, en realizaciones preferidas, el conector está formado por 1 a 30 aminoácidos unidos mediante enlaces peptídicos, en los que los aminoácidos se seleccionan de los 20 aminoácidos que aparecen en la naturaleza. Algunos de estos aminoácidos pueden estar glicosilados, como entienden los expertos en la técnica. En una realización más preferida, los 1 a 20 aminoácidos se seleccionan de glicina, alanina, prolina, asparagina, glutamina y lisina. Aún más preferiblemente, un conector está formado por una mayoría de aminoácidos que están estéricamente no impedidos, tales como glicina y alanina. Así, los conectores preferidos son poliglicinas (en particular (Gly)₄, (Gly)₅), poli(Gly-Ala), y polialaninas. Otros ejemplos específicos de conectores son:

(Gly)₃Lys(Gly)₄ (SEQ ID NO:40);

(Gly)₃AsnGlySer(Gly)₂ (SEQ ID NO:41);

(Gly)₃Cys(Gly)₄ (SEQ ID NO:42); y

(GlyProAsnGlyGly) (SEQ ID NO:43).

Para explicar la anterior nomenclatura, por ejemplo, (Gly)₃Lys(Gly)₄ significa Gly-Gly-Gly-Lys-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO:40). Las combinaciones de Gly y Ala también se prefieren. Los conectores indicados en la presente son ejemplos; los conectores dentro del alcance de esta invención pueden ser mucho más largos y pueden incluir otros restos.

Los conectores preferidos son conectores de aminoácidos que comprenden más de 5 aminoácidos, teniendo los conectores adecuados hasta aproximadamente 500 aminoácidos seleccionados de glicina, alanina, prolina, asparagina, glutamina, lisina, treonina, serina o aspartato. Los conectores de aproximadamente 20 a 50 aminoácidos son los más preferidos. Un grupo de conectores preferidos son aquellos de fórmulas

$$\text{GSGSATGGSGSTASSGSGSATx}^1\text{x}^2$$

(SEQ ID NO:193)

y

$$\text{GSGSATGGSGSTASSGSGSATx}^1\text{x}^2\text{GSGSATGGSGSTASSGSGSATx}^3\text{x}^4$$

(SEQ ID NO:194)

en los que x¹ y x² son cada uno independientemente restos básicos o hidrófobos, y x³ y x⁴ son cada uno independientemente restos hidrófobos. Los conectores específicos preferidos son:

GSGSATGGSGSTASSGSGSATH

(SEQ ID NO:59)

GSGSATGGSGSTASSGSGSATGM

(SEQ ID NO:190)

GSGSATGGSGSTASSGSGSATGS

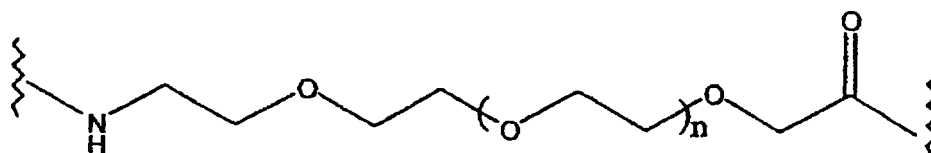
(SEQ ID NO:191), y

GSGSATGGSGSTASSGSGSATHMGSGSATGGSGSTASSGSGSATHM

(SEQ ID NO:192).

También son posibles conectores no peptídicos. Por ejemplo, pueden emplearse conectores de alquilo, tal como $-\text{NH}(\text{CH}_2)_s-\text{C}(\text{O})-$, en el que $s = 2-20$. Estos conectores de alquilo pueden sustituirse aún más con cualquier grupo que no produzca impedimento estérico, tal como un alquilo inferior (por ejemplo, C_1-C_4), acilo inferior, halógeno (por ejemplo, Cl , Br), CN , NH_2 , fenilo, etc. Un ejemplo de un conector no peptídico es un conector de PEG,

VII



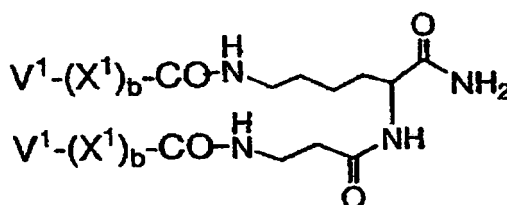
en el que n es de tal forma que el conector tiene un peso molecular de 100 a 5000 kD, preferiblemente de 100 a 500 kD. Los conectores peptídicos pueden alterarse para formar derivados de la misma manera que la descrita anteriormente.

Derivados. Los inventores también contemplan derivatizar la porción de péptido y/o vehículo de los compuestos. Estos derivados pueden mejorar la solubilidad, absorción, semivida biológica y similares de los compuestos. Estos derivados pueden mejorar la solubilidad, absorción, semivida biológica y similares de los compuestos. Los restos pueden, como alternativa, eliminar o atenuar cualquier efecto secundario indeseable de los compuestos y similares. Los ejemplos de derivados incluyen compuestos en los que:

1. El compuesto o alguna porción del mismo es cíclico. Por ejemplo, la porción peptídica puede modificarse para que contenga dos o más restos Cys (por ejemplo, en el conector), que pueden ciclarse mediante la formación de un enlace disulfuro.

2. El compuesto está entrecruzado o se hace capaz de entrecruzamiento entre moléculas. Por ejemplo, la porción peptídica puede modificarse para que contenga un resto Cys y, por tanto, sea capaz de formar un enlace disulfuro intermolecular con una molécula similar. El compuesto también puede entrecruzarse a través de su C-terminal, como en la molécula que aparece a continuación.

VIII



En la fórmula VIII, cada "V¹" puede representar, de forma típica, una cadena del dominio Fc.

3. Uno o más enlaces peptídico $[-\text{C}(\text{O})\text{NR}-]$ se sustituye por un enlace no peptídico. Los ejemplos de enlaces no peptídicos son $-\text{CH}_2$ -carbamato $[-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})\text{NR}-]$, fosfonato, $-\text{CH}_2$ -sulfonamida $[-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}-]$, urea $[-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-]$, $-\text{CH}_2$ -amina secundaria, y péptido alquilado $[-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-]$, en el que R^6 es alquilo inferior].

4. El N-terminal se derivatiza. De forma típica, el N-terminal puede acilarse o modificarse hasta una amina sustituida. Los ejemplos de grupos de derivatización en el N-terminal incluyen $-\text{NRR}^1$ (distinto de $-\text{NH}_2$), $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}^1$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{R}^1$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^1$, succinimida, o benciloxycarbonil-NH- (CBZ-NH-), en los que R y R^1 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior, y en los que el anillo fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_2-C_4 , cloro y bromo.

5. El C-terminal libre se derivatiza. De forma típica, el C-terminal se esterifica o se amida. Los ejemplos de grupos de derivatización en el C-terminal incluyen, por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, en el que R^2 es alcoxi inferior, o $-\text{NR}^3\text{R}^4$, en el que R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_8 (preferiblemente alquilo C_1-C_4).

6. Un enlace disulfuro se reemplaza por otro, preferiblemente un resto más estable, de reticulación (por ejemplo, un alquilen). Véase, por ejemplo, Bhatnagar *et al.* (1996), *J. Med. Chem.*, 39:3814-3819; Alberts *et al.* (1993), *Thirteenth Am. Pep. Symp.*, 357-359.

7. Uno o más restos aminoácidos individuales se modifican. Se sabe que diversos agentes derivatizantes reaccionan de forma específica con cadenas laterales o restos terminales seleccionados, como se describe en detalle a continuación.

Los restos lisinilo y los restos amino terminales pueden hacerse reaccionar con anhídrido succínico u otros anhídridos de ácido carboxílico, que invierten la carga de los restos lisinilo. Otros reactivos adecuados para derivatizar los restos que contienen alfa-amino incluyen imidoésteres, tales como picolinimidato de metilo; fosfato de piridoxal; piridoxal; cloroborohidruro; ácido trinitrobencensulfónico; O-metilisourea; 2,4-pentandiona; y reacción catalizada con transaminasa de glioxilato.

Los restos arginilo pueden modificarse mediante una reacción con cualquiera o una combinación de varios reactivos convencionales, incluyendo fenilglioxal, 2,3-butandiona, 1,2-ciclohexandiona, y ninhidrina. La derivatización de los restos arginilo requiere que la reacción se realice en condiciones alcalinas debido al elevado pKa del grupo funcional guanidina. Además, estos reactivos pueden hacerse reaccionar con los grupos lisina, así como con el grupo epsilon-amino de arginina.

La modificación específica de los restos tirosilo se ha estudiado a fondo, con un interés especial en la introducción de marcadores espectrales en los restos tirosilo mediante una reacción con compuestos de diazonio aromáticos o tetranitrometano. De forma más habitual, se utiliza N-acetilimidazol y tetranitrometano para formar especies de O-acetiltirosilo y derivados de 3-nitro, respectivamente.

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

Los restos glutaminilo y asparaginilo pueden desaminarse para producir los correspondientes restos glutamilo y aspartilo. Como alternativa, estos restos se desaminan bajo condiciones suavemente ácidas. Cualquiera de las formas de los restos se encuentra dentro del alcance de esta invención.

Los restos cisteinilo pueden reemplazarse por restos aminoácidos u otros restos para eliminar el enlace disulfuro o, al contrario, para estabilizar el entrecruzamiento. Véase, por ejemplo, Bhatnagar *et al.* (1996), *J. Med. Chems.*, 39:3814-3819.

La derivatización con agentes bifuncionales es útil para el entrecruzamiento de los péptidos o sus derivados funcionales con una matriz de soporte insoluble en agua o con otros vehículos macromoleculares. Los agentes de entrecruzamiento que se emplean habitualmente incluyen, por ejemplo, 1,1-bis(diazoacetil)-2-feniletano, glutaraldehído, ésteres de N-hidroxisuccinimida, por ejemplo, ésteres con ácido 4-azidosalicílico, imidoésteres homobifuncionales, incluyendo ésteres de disuccinimidilo, tales como 3,3'-ditiobis(succinimidilpropionato), y maleimidias bifuncionales, tales como bis-N-maleimido-1,8-octano. Los agentes derivatizantes, tales como metil-3-[(p-azidofenil)ditio]propioimidato, producen intermedios fotoactivables que son capaces de formar entrecruzamientos en presencia de luz. Como alternativa, se emplean matrices reactivas insolubles en agua, tales como carbohidratos activados con bromuro de cianógeno, y los sustratos reactivos descritos en las patentes de EEUU nº 3.969.287; 3.691.016; 4.195.128; 4.247.642; 4.229.537; y 4.330.440 para la inmovilización de proteínas.

Los grupos carbohidratos (oligosacáridos) pueden unirse, de modo conveniente, a sitios que se sabe que son sitios de glicosilación en proteínas. En general, los oligosacáridos O-enlazados se unen a restos serina (Ser) o treonina (Thr), mientras que los oligosacáridos N-enlazados se unen a restos asparagina (Asn) cuando son parte de la secuencia Asn-X-Ser/Thr, en la que X puede ser cualquier aminoácido excepto prolina. X es preferiblemente uno de los 19 aminoácidos que aparecen en la naturaleza distintos de prolina. Las estructuras de los oligosacáridos N-enlazados y O-enlazados, y los restos azúcar que se encuentran en cada tipo son diferentes. Un tipo de azúcar que se encuentra habitualmente en ambos en el ácido N-acetilneuramínico (denominado ácido siálico). El ácido siálico normalmente es el resto terminal en ambos oligosacáridos N-enlazados y O-enlazados y, en virtud de su carga negativa, puede conferir propiedades ácidas al compuesto glicosilado. Este(estos) sitio(s) puede(n) incorporarse en el conector de los compuestos de esta invención y son preferiblemente glicosilados por una célula durante la producción recombinante de los compuestos polipeptídicos (por ejemplo, en células de mamífero, tales como CHO, BHK, COS). Sin embargo, estos sitios pueden glicosilarse aún más mediante procedimientos sintéticos o semisintéticos conocidos en la técnica.

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

Los compuestos de la presente invención pueden cambiarse también a nivel de ADN. La secuencia de ADN de cualquier porción del compuesto puede cambiarse a codones más compatibles con la célula hospedante seleccionada. Para *E. coli*, que es la célula hospedante preferida, se conocen codones optimizados en la técnica. Los codones pueden sustituirse para eliminar sitios de restricción, o para que incluyan sitios de restricción silenciosos, que pueden ayudar en el procesamiento del ADN en la célula hospedante seleccionada. Las secuencias del vehículo, conector y ADN del péptido pueden modificarse para incluir cualquiera de los anteriores cambios de secuencia.

Métodos de fabricación

Los compuestos de esta invención, en gran medida, se pueden fabricar en células hospedantes transformadas usando técnicas de ADN recombinante. Para hacerlo, se prepara una molécula de ADN recombinante que codifica el péptido. Los métodos para preparar dichas moléculas de ADN son muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, las secuencias que codifican péptidos pueden escindirse del ADN utilizando enzimas de restricción adecuadas. Como alternativa, la molécula de ADN puede sintetizarse utilizando técnicas de síntesis química, tales como el método de fosforamidato. Además, puede emplearse una combinación de estas técnicas.

La invención también incluye un vector capaz de expresar los péptidos en un hospedante apropiado. El vector comprende la molécula de ADN que codifica los péptidos operativamente ligada a la secuencia de control de la expresión apropiadas. Los métodos para realizar este enlace operativo, antes o después de que la molécula de ADN se inserte en el vector, son muy conocidos. Las secuencias de control de la expresión incluyen promotores, activadores, potenciadores, operadores, sitios de unión ribosómica, señales de inicio, señales de fin, señales de casquete, señales de poliadenilación y otras señales implicadas en el control de la transcripción o traducción.

El vector resultante que tiene la molécula de ADN en él se utiliza para transformar un hospedante apropiado. Esta transformación puede realizarse utilizando métodos muy conocidos en la técnica.

Puede emplearse cualquiera de un gran número de células hospedantes disponibles y bien conocidas en la práctica de esta invención. La selección de un hospedante particular depende de una serie de factores reconocidos en la técnica. Éstos incluyen, por ejemplo, la compatibilidad con el vector de expresión elegido, la toxicidad de los péptidos codificados por la molécula de ADN, la tasa de transformación, la facilidad de recuperación de los péptidos, las características de expresión, la bioseguridad y los costes. Se debe obtener un equilibrio de estos factores comprendiendo que no todos los hospedantes son igualmente eficaces para la expresión de una secuencia de ADN particular. Dentro de estas líneas generales, los hospedantes microbianos útiles incluyen bacterias (tales como *E. coli* sp.), levaduras (tales como *Saccharomyces* sp.) y otras células de hongos, insectos, plantas, mamíferos (incluyendo el ser humano) en cultivo u otros hospedantes conocidos en la técnica.

Después, el hospedante transformado se cultiva y purifica. Las células hospedantes pueden cultivarse bajo condiciones de fermentación convencionales de forma que se expresen los compuestos deseados. Estas condiciones de fermentación son muy conocidas en la técnica. Por último, los péptidos se purifican del cultivo mediante métodos muy conocidos en la técnica.

Los compuestos también pueden fabricarse mediante métodos sintéticos. Por ejemplo, pueden emplearse técnicas de síntesis en fase sólida. Las técnicas adecuadas son muy conocidas en la técnica, e incluyen las descritas en Merrifield (1973), *Chem. Polypeptides*, pp. 335-361 (Katsoyannis y Panayotis eds.); Merrifield (1963), *J. Am. Chem. Soc.*, 85:2149; Davis *et al.* (1985), *Biochem. Intl.*, 10: 394-414; Stewart y Young (1969), *Solid Phase Peptide Synthesis*; patente de EEUU nº 3.941.763; Finn *et al.* (1976), *The Proteins* (3ª ed.), 2:105-253; y Erickson *et al.* (1976), *The Proteins* (3ª ed.), 2:257-527. La síntesis en fase sólida es la síntesis preferida para fabricar péptidos individuales, puesto que es el método más barato para fabricar péptidos pequeños.

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

Usos de los compuestos

Los compuestos de esta invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias mediadas por células B. En particular, los compuestos de esta invención pueden ser útiles para tratar, prevenir, mejorar, diagnosticar o pronosticar el lupus, incluyendo el lupus eritematoso sistémico (SLE), y las enfermedades y trastornos asociados con el lupus. Otras indicaciones preferidas incluyen cánceres mediados por células B, incluyendo el linfoma de células B.

Los compuestos de esta invención también pueden utilizarse para tratar trastornos inflamatorios de las articulaciones. Los trastornos inflamatorios de una articulación son enfermedades de articulaciones crónicas que afectan e incapacitan, en grado variable, a millones de personas en el mundo. La artritis reumatoide es una enfermedad de las articulaciones articulares en la que el cartílago y el hueso lentamente son erosionados por un tejido conectivo proliferativo e invasor denominado pannus, que se deriva de la membrana sinovial. La enfermedad puede implicar a estructuras periarticulares, tales como bolsas, revestimientos de tendones y tendones, así como a tejidos extraarticulares, tales como el subcutis, el sistema cardiovascular, los pulmones, el bazo, los nódulos linfáticos, los músculos esqueléticos, el sistema nervioso (central y periférico) y los ojos (Silberberg (1985), *Anderson's Pathology*, Kissane (ed.), II:1828). La osteoartritis es una enfermedad de las articulaciones común que se caracteriza por cambios degenerativos en el cartílago articular y la proliferación reactiva de hueso y cartílago alrededor de la articulación. La osteoartritis es un proceso activo mediado por células que puede ser el resultado de una respuesta inapropiada de los condrocitos a estímulos catabólicos y anabólicos. Según se informa, en la osteoartritis temprana se producen cambios en algunas moléculas de matriz del cartílago articular (Thonar *et al.* (1993), *Rheumatic disease clinics of North America*, Moskowitz (ed.), 19:635-657, y Shinmei *et al.* (1992), *Arthritis Rheum.*, 35:1304-1308). Se cree que TALL-1, TALL-1R y sus moduladores son útiles en el tratamiento de estos trastornos y otros relacionados.

ES 2 295 404 T3

Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles en el tratamiento de una serie de otras enfermedades y trastornos, incluyendo:

- 5 - pancreatitis aguda;
- ALS;
- enfermedad de Alzheimer;
- 10 - asma;
- aterosclerosis;
- 15 - anemia hemolítica autoinmunitaria;
- cáncer, en particular cánceres relacionados con células B;
- caquexia/anorexia;
- 20 - síndrome de fatiga crónica;
- cirrosis (por ejemplo, cirrosis biliar primaria);
- diabetes (por ejemplo, diabetes insulínica);
- 25 - fiebre;
- glomerulonefritis, incluyendo glomerulonefritis de IgA y glomerulonefritis primaria;
- 30 - síndrome de Goodpasture;
- síndrome de Guillain-Barre;
- tiroiditis de Hashimoto;
- 35 - choque hemorrágico;
- hiperalgesia;
- 40 - enfermedad del intestino inflamatoria;
- trastornos inflamatorios de una articulación, incluyendo osteoartritis, artritis psoriática y artritis reumatoide;
- trastornos inflamatorios resultantes de tensión, torceduras, lesiones en el cartílago, traumatismos, cirugía ortopé-
- 45 dica, infección u otros procesos de enfermedad;
- diabetes mellitus dependiente de insulina;
- lesiones isquémicas, incluyendo isquemia cerebral (por ejemplo, lesiones cerebrales como resultado de trauma-
- 50 tismos, epilepsia, hemorragia o accidentes cerebrovasculares, cada uno de los cuales puede conducir a una neurodege-
- neración);
- problemas de aprendizaje;
- 55 - enfermedades pulmonares (por ejemplo, ARDS);
- mieloma múltiple;
- esclerosis múltiple;
- 60 - miastenia gravis;
- leucemias mielógenas (por ejemplo, AML y CML) y otras leucemias;
- 65 - miopatías (por ejemplo, metabolismo de proteínas musculares, en especial en sepsis);
- neurotoxicidad (por ejemplo, como la inducida por VIH);

- osteoporosis;
- dolor;
- 5 - enfermedad de Parkinson;
- pénfigo;
- polimiositis/dermatomiositis;
- 10 - inflamación pulmonar, incluyendo inflamación pulmonar autoinmunológica;
- parto prematuro;
- 15 - psoriasis;
- enfermedad de Reiter;
- lesiones por reperfusión;
- 20 - choque séptico;
- efectos secundarios de la terapia de radiación;
- 25 - síndrome de Sjogren;
- trastornos del sueño;
- enfermedad de la articulación mandibular temporal;
- 30 - trombocitopenia, incluyendo trombocitopenia idiopática y trombocitopenia neonatal autoinmunológica;
- metástasis tumoral;
- 35 - uveitis; y
- vasculitis.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse por sí solos o en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otros fármacos, incluyendo agentes analgésicos, fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad (DMARD), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), y cualquier modulador inmunológico y/o inflamatorio. Por tanto, los compuestos de esta invención pueden administrarse con:

- Moduladores de otros miembros de la familia de receptores de TNF/TNF, incluyendo antagonistas de TNF, tales como etanercept (EnbrelTM), sTNF-RI, onercept, D2E7, y RemicadeTM.

- Moduladores del factor de crecimiento nervioso (NGF).

- Inhibidores de IL-1, incluyendo moléculas de ILA-1ra, tales como anakinra y moléculas de tipo IL-1ra descubiertas más recientemente, tales como IL-1Hy1 e IL-1Hy2; moléculas de "atrapamiento" de IL-1, como se describe en la patente de EEUU n° 5.844.099, otorgada el 1 de diciembre, 1998; anticuerpos IL-1; receptor de IL-1 solubilizado, y similares.

- Inhibidores de IL-6 (por ejemplo, anticuerpos contra IL-6).

- Inhibidores de IL-8 (por ejemplo, anticuerpos contra IL-8).

- Inhibidores de IL-18 (por ejemplo, proteína de unión a IL-18, receptor de IL-18 solubilizado, o anticuerpos IL-18).

- Moduladores de la enzima convertidora de interleuquina-1 (ICE).

- Factores del crecimiento de tipo insulínico (IGF-1, IGF-2) y sus moduladores.

- Factor del crecimiento transformante- β (TGF- β), miembros de la familia de TGF- β y moduladores de TGF- β .

- Factores del crecimiento de fibroblastos FGF-1 a FGF-10, y moduladores de FGF.

ES 2 295 404 T3

- Osteoprotegerina (OPG), análogos de OPG, agentes osteoprotectores, y anticuerpos contra OPG-ligando (OPG-L).

- Agentes anabólicos óseos, tales como la hormona paratiroidea (PTH), fragmentos de PTH, y moléculas que incorporan fragmentos de PTH (por ejemplo, PTH (1-34)-Fc).

- Antagonistas de PAF.

- Factor del crecimiento de queratinocitos (KGF), moléculas relacionadas con KGF (por ejemplo, KGF-2), y moduladores de KGF.

- Inhibidores de COX-2, tales como CelebrexTM y VioxxTM.

- Análogos de prostaglandina (por ejemplo, prostaglandinas de la serie E).

- Moduladores de metaloproteinasas de matriz (MMP).

- Moduladores de la óxido nítrico sintasa (NOS), incluyendo moduladores de NOS inducible.

- Moduladores del receptor de glucocorticoides.

- Moduladores del receptor de glutamato.

- Moduladores de los niveles de lipopolisacáridos (LPS).

- Agentes anticáncer, incluyendo inhibidores de oncogenes (por ejemplo, fos, jun) e interferones.

- Noradrenalina y sus moduladores y miméticos.

Composiciones farmacéuticas

En general. La presente invención también proporciona métodos para utilizar composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención. Estas composiciones farmacéuticas pueden ser para la administración para inyección, o para la administración oral, pulmonar, nasal, transdérmica u otras formas de administración. En general, la invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades eficaces de un compuesto de la invención, junto con diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulsionantes, adyuvantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones incluyen diluyentes con diverso contenido en tampón (por ejemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato), pH y fuerza iónica; aditivos, tales como detergentes y agentes solubilizantes (por ejemplo, Tween 80, polisorbato 80), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio), conservantes (por ejemplo, Thimersol, alcohol bencílico) y sustancias de carga (por ejemplo, lactosa, manitol); la incorporación del material a preparaciones en partículas de compuestos poliméricos, tales como poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), etc. o a liposomas. También puede emplearse el ácido hialurónico, y esto puede tener el efecto de estimular la duración sostenida en la circulación. Estas composiciones pueden influir en el estado físico, estabilidad, velocidad de liberación *in vivo*, y velocidad de eliminación *in vivo* de las presentes proteínas y derivados. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Science*, 18^a ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042), pp. 1435-1712. Las composiciones pueden prepararse en forma líquida, o pueden estar en forma de polvo seco, tal como una forma liofilizada. También se contemplan formulaciones de liberación sostenida implantables, como son las formulaciones transdérmicas.

Formas de dosificación oral. Se contemplan para su uso en la presente las formas de dosificación sólidas orales, que se describen, en general, en el capítulo 89 de *Remington's Pharmaceutical Science* (1990), 18^a ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 18042. Las formas de dosificación sólidas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, trociscos o pastillas, sellos o granza. Además puede emplearse la encapsulación liposómica o proteinoide para formular las presentes composiciones (como, por ejemplo, las microesferas proteínoides indicadas en la patente de EEUU n° 4.925.673). Puede emplearse la encapsulación liposómica, y los liposomas pueden derivatizarse con diversos polímeros (por ejemplo, la patente de EEUU n° 5.013.556). Una descripción de las posibles formas de dosificación sólidas para el uso terapéutico se ofrece en el capítulo 10 de Marshall, K., *Modern Pharmaceutics* (1979), editado por G.S. Banker y C.T. Rhodes. En general, la formulación incluirá el compuesto de la invención, e ingredientes inertes que permiten una protección frente al entorno estomacal, y la liberación del material biológicamente activo en el intestino.

También se contemplan específicamente las formas de dosificación oral de los anteriores compuestos de la invención. Si es necesario, los compuestos pueden modificarse químicamente para que la administración oral sea eficaz. En general, las modificación química contemplada es la unión de al menos un resto a la molécula del compuesto en sí misma, permitiendo dicho resto (a) la inhibición de la proteólisis; y (b) la captación hacia la corriente sanguínea desde el estómago o intestino. También se desea el aumento en la estabilidad global del compuesto, y el aumento del tiempo de circulación en el cuerpo. Los restos útiles como vehículos unidos covalentemente en esta invención también pueden utilizarse para este fin. Los ejemplos de estos restos incluyen: PEG, copolímeros de etilenglicol y propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona y poliprolina. Véase, por ejemplo, Abuchowski

y Davis, *Soluble Polymer-Enzyme Adducts, Enzymes as Drugs* (1981), Hochenberg y Roberts, eds., Wiley-Interscience, Nueva York, NY, pp. 367-383; Newmark *et al.*, (1982), *J. Appl. Biochem.*, 4:185-189. Otros polímeros que pueden utilizarse son poli-1,3-dioxolano y poli-1,3,6-tioxocano. Para la utilización farmacéutica se prefieren, como se indicó anteriormente, los restos PEG.

Para las formas de dosificación oral, también es posible emplear una sal de un aminoácido alifático modificado, tal como N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprilato de sodio (SNAC), como vehículo para potenciar la absorción de los compuestos terapéuticos de esta invención. La eficacia clínica de una formulación de heparina que utiliza SNAC se ha demostrado en los ensayos de fase II realizados por Emisphere Technologies. Véase la patente de EEUU n° 5.792.451, "Oral drug delivery composition and methods".

Los compuestos de esta invención pueden incluirse en la formulación como multipartículas finas en forma de gránulos o grana con un tamaño de partícula de aproximadamente 1 mm. La formulación del material para la administración en cápsulas también puede ser como un polvo, lechos cortos ligeramente comprimidos, o incluso como comprimidos. El producto terapéutico puede prepararse mediante compresión.

También pueden incluirse agentes colorantes y aromatizantes. Por ejemplo, la proteína (o derivado) puede formularse (tal como mediante encapsulación en liposomas o microesferas) y después introducirse en un producto comestible, tal como una bebida refrigerada que contenga agentes colorantes y aromatizantes.

Se puede diluir o aumentar el volumen del compuesto de la invención con un material inerte. Estos diluyentes pueden incluir carbohidratos, en especial manitol, α -lactosa, lactosa anhidra, celulosa, sacarosa, dextranos modificados y almidón. Ciertas sales inorgánicas también pueden emplearse como cargas, incluyendo trifosfato de calcio, carbonato de magnesio y cloruro de sodio. Algunos diluyentes disponibles en el mercado son Fast-Flo, Emdex, STA-Rx 1500, Emcompress y Avicell.

Pueden incluirse disgregantes en la formulación del producto terapéutico en una forma de dosificación sólida. Los materiales empleados como disgregantes incluyen, pero no se limitan a almidón, incluyendo el disgregante comercial basado en almidón Explotab. Pueden utilizarse almidón glicolato de sodio, Amberlite, carboximetilcelulosa de sodio, ultramilopectina, alginato de sodio, gelatina, cáscara de naranja, carboximetilcelulosa ácida, esponja natural y bentonita. Otra forma de disgregantes son las resinas de intercambio catiónico insolubles. Pueden emplearse gomas en polvo como disgregantes y como ligantes, y éstas incluyen gomas en polvo, tales como agar, Karaya o tragacanto. El ácido algínico y su sal sódica también son útiles como disgregantes.

Pueden emplearse ligantes para mantener unido el agente terapéutico para formar un comprimido duro, e incluyen materiales procedentes de productos naturales, tales como goma arábiga, tragacanto, almidón y gelatina. Otros incluyen metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC) y carboximetilcelulosa (CMC). Pueden emplearse polivinilpirrolidona (PV) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en disoluciones alcohólicas para granular el producto terapéutico.

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

Pueden añadirse deslizantes que pueden mejorar las propiedades de flujo del fármaco durante la formulación y que pueden ayudar a la redistribución durante la compresión. Los deslizantes pueden incluir almidón, talco, sílice pirógena, y silicoaluminato hidratado.

Para ayudar a la disolución del compuesto de esta invención en el medio acuoso, puede añadirse un tensioactivo como agente humectante. Los tensioactivos pueden incluir detergentes aniónicos, tales como laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio y dioctilsulfonato de sodio. Pueden emplearse detergentes catiónicos y pueden incluir cloruro de benzalconio o cloruro de bencetonio. La lista de detergentes no iónicos potenciales que pueden incluirse en la formulación como tensioactivos son laurmacrogol 400, estearato de polioxilo 40, aceite de ricino de polioxietileno hidrogenado 10, 50 y 60, monoestearato de glicerol, polisorbato 40, 60, 65 y 80, éster de ácido graso de sacarosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa. Estos tensioactivos pueden estar presentes en la formulación de la proteína o derivado por sí solos o como una mezcla en diferentes proporciones.

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

Puede resultar deseable una formulación de liberación controlada. El compuesto de esta invención puede incorporarse en una matriz inerte que permite la liberación mediante mecanismos de difusión o lixiviación; por ejemplo, gomas. También pueden incorporarse matrices de degeneración lenta en la formulación, por ejemplo, alginatos, polisacáridos. Otra forma de liberación controlada de los compuestos de esta invención es mediante un método basado en el sistema terapéutico Oros (Alza Corp.), es decir, el fármaco se encierra en una membrana semipermeable que

permite la entrada de agua y empuja al fármaco a través de un único orificio pequeño debido a efectos osmóticos. Algunos revestimientos entéricos también tienen un efecto de liberación retrasada.

Pueden emplearse otros revestimientos para la formulación. Éstos incluyen una diversidad de azúcares que pueden aplicarse en una bandeja de revestimiento. El agente terapéutico también puede administrarse en un comprimido revestido con película, y los materiales utilizados en este caso se dividen en dos grupos. El primero son los materiales no entéricos e incluye metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, providona y los polietilenglicoles. El segundo grupo consiste en los materiales entéricos que son, habitualmente, ésteres del ácido ftálico.

Puede emplearse una mezcla de materiales para proporcionar el revestimiento con película óptimo. El revestimiento con película puede realizarse en un aparato de revestimiento de bandeja o en un lecho fluido o mediante revestimiento por compresión.

Formas de administración pulmonar. También se contempla en la presente la administración pulmonar de la presente proteína (o sus derivados). La proteína (o derivado) se administra a los pulmones de un mamífero mientras se inhala y atraviesa el revestimiento epitelial pulmonar hacia la corriente sanguínea (otros informes de esto incluyen Adjei *et al.*, *Pharma. Res.* (1990), 7:565-569; Adjei *et al.* (1990), *Internatl. J. Pharmaceutics*, 63:135-144 (acetato de leuprolida); Braquet *et al.*, (1989), *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 13 (supl. 5):s.143-146 (endotelina-1); Hubbard *et al.* (1989), *Annals Int. Med.*, 3:206-212 (α 1-antitripsina); Smith *et al.* (1989), *J. Clin. Invest.*, 84:1145-1146 (α 1-proteína); Oswein *et al.* (marzo 1990), "Aerosolization of Proteins", *Proc. Symp. Resp. Drug Delivery II*, Keystone, Colorado (hormona del crecimiento humana recombinante); Debs *et al.* (1988), *J. Immunol.*, 140:3482-3488 (interferón- γ y factores de necrosis tumoral α); y Platz *et al.*, patente de EEUU nº 5.284.656 (factor estimulante de colonias de granulocitos).

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

Todos estos dispositivos requieren el uso de formulaciones adecuadas para dispensar el compuesto de la invención. De forma típica, cada formulación es específica del tipo de dispositivo empleado y pueden implicar el uso de un material propelente apropiado, además de diluyentes, adyuvantes y/o vehículos útiles en terapia.

El compuesto de la invención debe prepararse, de modo más ventajoso, en forma de partículas con un tamaño medio de partícula menor que 10 μ m (o micras), más preferiblemente de 0,5 a 5 μ m, para la administración más eficaz al pulmón distal.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen carbohidratos, tales como trehalosa, manitol, xilitol, sacarosa, lactosa y sorbitol. Otros ingredientes para su uso en las formulaciones pueden incluir DPPC, DOPE, DSPC y DOPC. Pueden emplearse tensioactivos naturales o sintéticos. El PEG puede utilizarse (incluso aparte de su uso para derivatizar la proteína o análogo). Pueden emplearse dextranos, tales como ciclodextrano. Pueden usarse sales biliares y otros potenciadores relacionados. Pueden emplearse celulosa y derivados de celulosa. Pueden emplearse aminoácidos, tal como se usan en una formulación también.

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

Las formulaciones adecuadas para su uso con un nebulizador, a chorro o ultrasónico, comprenden, de forma típica, el compuesto de la invención disuelto en agua a una concentración de aproximadamente 0,1 a 25 mg de proteína biológicamente activa por ml de disolución. La formulación también puede incluir un tampón y un azúcar sencillo (por ejemplo, para la estabilización de las proteínas y la regulación de la presión osmótica). La formulación de nebulizador también puede contener un tensioactivo, para reducir o prevenir la agregación de la proteína inducida por superficies, provocada por la atomización de la disolución cuando se forma el aerosol.

Las formulaciones para su uso con un dispositivo inhalador de dosis dosificada comprenden, en general, un polvo finamente dividido que contiene el compuesto de la invención suspendido en un propelente con la ayuda de un tensioactivo. El propelente puede ser cualquier material convencional empleado para este fin, tal como un clorofluorocarbono, un hidroclorofluorocarbono, un hidrofluorocarbono, o un hidrocarbono, incluyendo triclorofluorometano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetanol, y 1,1,1,2-tetrafluoroetano o sus combinaciones. Los tensioactivos adecuados incluyen trioleato de sorbitán y lecitina de soja. El ácido oleico también puede ser útil como tensioactivo.

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

Formas de administración nasal. También se contempla la administración nasal del compuesto de la invención. La administración nasal permite el paso de la proteína a la corriente sanguínea directamente después de la administración del producto terapéutico a la nariz, sin la necesidad del depósito del producto en el pulmón. Las formulaciones para la administración nasal incluyen aquellas con dextrano o ciclodextrano. También se contempla la administración mediante el transporte a través de otras membranas mucosas.

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

Realizaciones específicas preferidas

Los inventores han determinado las estructuras preferidas para los péptidos preferidos listados en la tabla 4 a continuación. El símbolo "Λ" puede ser cualquiera de los conectores descritos en la presente o puede representar simplemente un enlace peptídico normal (es decir, no está presente un conector). Las repeticiones en tándem y los conectores se muestran por separado mediante guiones para mejorar la claridad.

TABLA 4

Realizaciones preferidas

Secuencia/estructura	SEQ ID NO:
LPGCKWDLLIKQWVCDPL-Λ-V ¹	44
V ¹ -Λ-LPGCKWDLLIKQWVCDPL	45
LPGCKWDLLIKQWVCDPL-Λ- LPGCKWDLLIKQWVCDPL-Λ-V ¹	46
V ¹ -Λ-LPGCKWDLLIKQWVCDPL-Λ- LPGCKWDLLIKQWVCDPL	47
SADCYFDILTKSDVCTSS-Λ-V ¹	48
V ¹ -Λ-SADCYFDILTKSDVCTSS	49
SADCYFDILTKSDVTSS-Λ-SADCYFDILTKSDVTSS -Λ-V ¹	50
V ¹ -Λ-SADCYFDILTKSDVTSS-Λ- SADCYFDILTKSDVTSS	51
FHDCKWDLLTKQWVCHGL-Λ-V ¹	52
V ¹ -Λ-FHDCKWDLLTKQWVCHGL	53
FHDCKWDLLTKQWVCHGL-Λ- FHDCKWDLLTKQWVCHGL-Λ-V ¹	54
V ¹ -Λ-FHDCKWDLLTKQWVCHGL-Λ- FHDCKWDLLTKQWVCHGL	55

"V¹" es un dominio Fc como se definió previamente en la presente. Además de los listados en la tabla 4, los inventores también contemplan heterodímeros en los que cada hebra de un dímero Fc está unida a una secuencia peptídica diferente; por ejemplo, cuando cada Fc está unido a una secuencia diferente seleccionada de la tabla 2.

Todos los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante métodos descritos en la solicitud PCT n° WO 99/25044.

La invención se describirá a continuación mediante los siguientes ejemplos de trabajo, que son ilustrativos y no limitantes.

Ejemplo 1

Péptidos

5 *Presentación de fagos de péptidos*

1. *Preparación de las esferas magnéticas*

A. *Inmovilización de Fc-TALL-1 sobre las esferas magnéticas*

10 La proteína Fc-TALL-1 recombinante se inmovilizó sobre Protein A Dynabeads (Dynal) a una concentración de 8 μg de Fc-TALL-1 por 100 μl del surtido de esferas del fabricante. Llevando las esferas a un lado del tubo utilizando un imán y eliminando el líquido con pipeta se lavaron las esferas dos veces con disolución salina tamponada con fosfato (PBS) y se resuspendieron en PBS. Se añadió la proteína Fc-TALL-1 a las esferas lavadas a la anterior concentración y se incubaron mediante rotación durante 1 hora a temperatura ambiente. Las esferas revestidas con Fc-TALL-1 entonces se bloquearon añadiendo albúmina de suero bovina (BSA) hasta una concentración final de 1% e incubando durante la noche a 4°C con rotación. Las esferas revestidas de Fc-TALL-1 resultantes entonces se lavaron dos veces con PBST (PBS con Tween-20 al 0,05%) antes de someterlas a los procedimientos de selección.

20 B. *Selección negativa de la preparación de esferas*

También se prepararon más esferas para las selecciones negativas. Para condición de inmunopurificación, se sometieron 250 μl del surtido de esferas del fabricante al anterior procedimiento (sección 1A) excepto que la etapa de incubación con Fc-TALL-1 se omitió. En la última etapa de lavado, las esferas se dividieron en cinco partes alícuotas de 50 μl .

2. *Selección del fago de unión a TALL-1*

30 A. *Estrategia general*

Se emplearon dos bancos de fagos filamentosos, TN8-IX (5×10^9 transformantes independientes) y TN12-I ($1,4 \times 10^9$ transformantes independientes (Dyax Corp.), para seleccionar el fago de unión a TALL-1. Cada banco se sometió a una elución a pH 2 o a una “elución de esferas” (sección 2E). Por tanto, se realizaron cuatro condiciones de inmunopurificación diferentes para el proyecto TALL-1 (TN1-IX utilizando el método de elución a pH 2, TN8-IX utilizando el método de elución de esferas, TN12-I utilizando el método de elución a pH 2, y TN12-I utilizando el método de elución de esferas). Se realizaron tres rondas de selección para cada condición.

40 B. *Selección negativa*

Para cada condición de inmunopurificación, se formaron partes alícuotas de aproximadamente 100 equivalentes de banco aleatorios (5×10^{11} pfu para TN8-IX y $1,4 \times 10^{11}$ pfu para TN12-I) a partir del surtido del banco y se diluyeron hasta 300 μl con PBST. Después de sacar el último líquido de lavado de la primera parte alícuota de 50 μl de las esferas preparadas para la selección negativa (sección 1B), se añadieron los 300 μl del surtido del banco diluidos a las esferas. La mezcla resultante se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente con rotación. El sobrenadante de fagos se extrajo utilizando un imán y se añadió a la segunda parte alícuota de 50 μl para otra etapa de selección negativa. De esta manera, se realizaron cinco etapas de selección negativa.

50 C. *Selección utilizando las esferas revestidas con Fc-TALL-1*

El sobrenadante de fagos después de la última etapa de selección negativa (sección 1B) se añadió a las esferas revestidas de Fc-TALL-1 después de la última etapa de lavado (sección 1A). Esta mezcla se incubó con rotación durante dos horas a temperatura ambiente, permitiendo que los fagos específicos se unieran a la proteína diana. Después de eliminar el sobrenadante, las esferas se lavaron siete veces con PBST.

55 D. *Elución de pH 2 del fago unido*

Después de la última etapa de lavado (sección 2C), los fagos unidos se eluyeron de las esferas magnéticas añadiendo 200 μl de CBST (citrate de sodio 50 mM, cloruro de sodio 150 mM, Tween-20 al 0,05%, pH 2). Después de una incubación de 5 minutos a temperatura ambiente, el líquido que contenía el fago eluido se extrajo y se trasladó a otro tubo. De nuevo se repitió la etapa de elución añadiendo 200 μl de CBST e incubando durante 5 minutos. Los líquidos de las dos etapas de elución se añadieron juntos, y se añadieron 100 μl de disolución Tris 2 M (pH 8) para neutralizar el pH. Se añadieron 500 μl de disolución de sales Min A (K_2HPO_4 60 mM, KH_2PO_4 33 mM, $(\text{NH}_4)\text{SO}_4$ 7,6 mM, y citrato de sodio 1,7 mM) para que el volumen final fuera de 1 ml.

E. “Elución de esferas”

Después de retirar el líquido de lavado final (sección 2C), se añadió 1 ml de disolución salina Min A a las esferas. Esta mezcla de esferas se añadió directamente a una muestra de bacterias concentrada para la infección (sección 3A y 3B).

3. Amplificación

A. Preparación de las placas de células

Un cultivo de *E. coli* fresco (XL-1 Blue MRF⁺) se cultivó hasta $DO_{600} = 0,5$ en medio LB que contenía tetraciclina $12,5 \mu\text{g/ml}$. Para cada condición de inmunopurificación, 20 ml de este cultivo se enfrió en hielo y se centrifugó. El sedimento de bacterias se resuspendió en 1 ml de la disolución salina Min A.

B. Transducción

Cada mezcla procedente de diferentes métodos de elución (sección 2D y 2E) se añadió a una muestra de bacterias concentrada (sección 3A) y se incubó a 37°C durante 15 minutos. Se añadieron 2 ml de medio NZCYM (2XNZCYM, ampicilina $50 \mu\text{g/ml}$) a cada mezcla y se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Los 4 ml de disolución resultantes se cultivaron sobre una placa de agar NZCYM grande que contenía ampicilina $50 \mu\text{g/ml}$ y se incubaron durante la noche a 37°C .

C. Recolección de los fagos

Cada mezcla de bacterias/fagos que se cultivó durante la noche sobre una placa de agar NZCYM grande (sección 3B) se raspó en 35 ml de medio LB, y la placa de agar se volvió a enjuagar con 35 ml más de medio LB. La mezcla de bacterias/fagos resultante en medio LB se centrifugó para eliminar las bacterias mediante sedimentación. Se trasladaron 50 ml del sobrenadante de fagos a un tubo fresco, y se añadieron $12,5 \text{ ml}$ de disolución PEG (PEG8000 al 20%, acetato de amonio $3,5 \text{ M}$) y se incubó en hielo durante 2 horas para precipitar los fagos. Los fagos precipitados se separaron mediante centrifugación y se resuspendieron en 6 ml del tampón de resuspensión de fagos (NaCl 250 mM , Tris 100 mM , pH 8, EDTA 1 mM). Esta disolución de fagos se purificó aún más eliminando mediante centrifugación las bacterias remanentes y precipitando el fago por segunda vez añadiendo $1,5 \text{ ml}$ de la disolución PEG. Después de una etapa de centrifugación, el sedimento de fagos se resuspendió en $400 \mu\text{l}$ de PBS. Esta disolución se sometió a una centrifugación final para eliminar los residuos bacterianos remanentes. La preparación de fagos resultante se valoró mediante un ensayo de formación de placas convencional (Molecular Cloning, Maniatis *et al.*, 3ª edición).

4. Dos rondas más de selección y amplificación

En la segunda ronda, el fago amplificado (10^{10} pfu) de la primera ronda (sección 3C) se utilizó como fago de entrada para realizar las etapas de selección y amplificación (secciones 2 y 3). El fago amplificado (10^{10} pfu) procedente de la segunda ronda se utilizó, a su vez, como fago de entrada para realizar la tercera ronda de selección y amplificación (secciones 2 y 3). Después de las etapas de elución (secciones 2D y 2E) de la tercera ronda, una pequeña fracción del fago eluido se cultivó en placa como en el ensayo de formación de placas (sección 3C). Las placas individuales se eligieron y se colocaron en placas de microvaloración de 96 pocillos que contenían $100 \mu\text{l}$ de tampón TE en cada pocillo. Estas placas maestras se incubaron en un incubador a 37°C durante 1 hora para permitir que los fagos eluyeran del tampón TE.

5. Análisis clonal (ELISA de fagos y secuenciación)

Los clones de fagos se analizaron mediante ELISA de fagos y métodos de secuenciación. Las secuencias se clasificaron basándose en los resultados combinados de estos dos ensayos.

A. ELISA de fagos

Un cultivo XL-1 Blue MRF⁺ se cultivó hasta que la DO_{600} alcanzó 0,5. Se formaron partes alícuotas de $30 \mu\text{l}$ de este cultivo en cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos. Se añadieron $10 \mu\text{l}$ del fago eluido (sección 4) a cada pocillo y se permitió que infectaran a bacterias durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadieron $130 \mu\text{l}$ de medio LB que contenía $12,5 \mu\text{g/ml}$ de tetraciclina y $50 \mu\text{g/ml}$ de ampicilina a cada pocillo. La placa de microvaloración entonces se incubó durante la noche a 37°C . La proteína TALL-1 recombinante ($1 \mu\text{g/ml}$ en PBS) se dejó que revistiera las placas Maxisorp de 96 pocillos (NUNC) durante la noche y a 4°C . Como control, la proteína Fc-Trail recombinante se revistió sobre una placa Maxisorp diferente a la misma concentración molar que la proteína TALL-1.

Al día siguiente, los líquidos en las placas Maxisorp revestidas de proteína se eliminaron, y cada pocillo se bloqueó con $300 \mu\text{l}$ de una disolución de BSA al 2% a 37°C durante una hora. La disolución de BSA se eliminó, y los pocillos se lavaron tres veces con la disolución de PBST. Después de la última etapa de lavado se añadieron $50 \mu\text{l}$ de PBST a

ES 2 295 404 T3

5 cada pocillo de las placas Maxisorp revestidas con proteína. Cada uno de los 50 μ l de cultivos realizados durante la noche en la placa de microvaloración de 96 pocillos se trasladó a los correspondientes pocillos de las placas revestidas con TALL-1, así como las placas revestidas con Fc-Trail control. Los 100 μ l de las mezclas en los dos tipos de placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. El líquido se eliminó de las placas Maxisorp, y los pocillos se lavaron cinco veces con PBST. El anticuerpo anti-M12 conjugado con HRP (Pharmacia) se diluyó hasta 1:7.500, y se añadieron 100 μ l de la disolución diluida a cada pocillo de las placas Maxisorp para una incubación de 1 hora a temperatura ambiente. El líquido de nuevo se eliminó y los pocillos se lavaron siete veces con PBST. Se añadieron 100 μ l de sustrato de tetrametilbenzidina (TMB) (Sigma) a cada pocillo para que se revelase la reacción de color, y la reacción se detuvo con 50 μ l de la disolución de H_2SO_4 5 M. La DO_{450} se leyó sobre un lector de placas (Molecular Devices).

B. Secuenciación de los clones de fagos

15 Para cada clon de fago, se preparó un molde de secuenciación mediante un método PCR. Se empleó el siguiente par de oligonucleótidos para amplificar un fragmento de aproximadamente 500 nucleótidos:

cebador n° 1 (5'-CGGCGCAACTATCGGTATCAAGCTG-3') (SEQ ID NO:56)

20 y cebador n° 2 (5'-CATGTACCGTAACACTGAGTTTCGTC-3') (SEQ ID NO:57).

Se preparó la siguiente mezcla para cada clon.

Reactivos	volumen (μ l)/tubo
dH ₂ O	26,25
glicerol al 50%	10
tampón 10B PCR (con/sin MgCl ₂)	5
MgCl ₂ 25 mM	4
mezcla de dNTP 10 mM	1
cebador 1 100 μ M	0,25
cebador 2 100 μ M	0,25
Taq polimerasa	0,25
fago en TE (sección 4)	3
Volumen final de reacción	50

El termociclador (GeneAmp PCR System 9700, Applied Biosystems) se utilizó para realizar el siguiente programa: 94°C durante 5 min; [94°C durante 30 seg, 55°C durante 30 seg, 72°C durante 45 seg] x 30 ciclos; 72°C durante 7 min; enfriar hasta 4°C. El producto de PCR se comprobó ensayando 5 μ l de cada reacción PCR en un gel de agarosa al 1%. El producto de PCR en los 45 μ l remanentes de cada reacción se limpió utilizando el kit de purificación de PCR QIAquick Multiwell (Qiagen), siguiendo el protocolo del fabricante. El producto resultante entonces se secuenció utilizando el secuenciador ABI 377 (Perkin-Elmer) siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante.

6. Clasificación de las secuencias y determinación de las secuencias consenso

A. Clasificación de las secuencias

60 Las secuencias peptídicas que se tradujeron de las secuencias de nucleótidos variables (sección 5B) se correlacionaron con los datos de ELISA. Los clones que mostraron una alta DO_{450} en los pocillos revestidos con TALL-1 y una baja DO_{450} en los pocillos revestidos con Fc-Trail se consideraron más importantes. Las secuencias que aparecen múltiples veces también se consideraron importantes. Las secuencias candidatas se eligieron basándose en estos criterios para su posterior análisis como péptidos o peptidocuerpos. Se seleccionaron cinco y nueve secuencias peptídicas candidatas a partir de los bancos TN8-IX y TN12-I, respectivamente.

B. Determinación de las secuencias consenso

La mayoría de las secuencias seleccionadas a partir del banco TN12-I contenían un motivo DBL muy conservado. Este motivo también se observó en secuencias seleccionadas del banco TN8-IB también. Otro motivo, PFPWE (SEQ ID NO:110) también se observó en secuencias obtenidas a partir del banco TN8-IB.

Un péptido consenso, FHDCKWDLLTKQWVCHGL (SEQ ID NO:58), se diseñó basándose en el motivo DBL. Puesto que los péptidos derivados del banco TN12-I eran los más activos, las 26 primeras secuencias peptídicas clasificadas basándose en los anteriores criterios de clasificación (sección 5A) se alinearon según el motivo DBL. La “secuencia de aminoácidos nuclear” subrayada se obtuvo determinando el aminoácido que aparece con más frecuencia en cada posición. Las dos cisteínas adyacentes a las secuencias nucleares son aminoácidos fijos en el banco TN12-I. El resto de la secuencia de aminoácidos en el péptido consenso se toma de uno de los péptidos candidatos, TALL-1-12-10 (tabla 2, SEQ ID NO:37). El péptido y peptidocuerpo que se derivó de esta secuencia consenso eran más activos en el ensayo de proliferación de células B.

Ejemplo 2

Peptidocuerpos

Se construyó un conjunto de 12 peptidocuerpos inhibidores de TALL-1 (tabla 5) en los que un monómero de cada péptido se condensó dentro del marco con la región Fc de IgG1 humana. Cada peptidocuerpo inhibidor de TALL-1 se construyó asociando los pares de oligonucleótidos que aparecen en la tabla 6, para generar un dúplex que codifica el péptido y un conector formado por 5 restos glicina y un resto valina como un fragmento *NdeI* a *SalI*. Estas moléculas dúplex se acoplaron al vector (pAMG21-RANK-Fc, descrito en la presente) que contenía el gen Fc humano, también digerido con *NdeI* y *SalI*. La mezclas de acoplamiento resultantes se transformaron mediante electroporación en células de *E. coli* cepa 2596 (GM221, descritas en la presente). Los clones se seleccionaron por su capacidad para producir el producto de proteína recombinante y para que poseyeran la fusión de genes con la secuencia de nucleótidos correcta. Un solo clon de éstos se seleccionó para cada uno de los peptidocuerpos. Las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos de las proteínas de fusión se muestran en la figura 4A a 4F.

TABLA 5

Secuencias peptídicas y oligonucleótidos utilizados para generar peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

Peptidocuerpo	SEQ ID NO del peptidocuerpo	Secuencia peptídica	Oligo-nucleótido sentido	Oligo-nucleótido antisentido
TALL-1-8-1-a	29	PGTCFPPFWECTHA	2517-24	2517-25
TALL-1-8-2-a	30	WGACWPPFWECFKE	2517-26	2517-27
TALL-1-8-4-a	31	VPFCDLLTKHCPEA	2517-28	2517-29
TALL-1-12-4-a	32	GSRCKYKWDVLTQCFHH	2517-30	2517-31
TALL-1-12-3-a	33	LPGCKWDLLIKQWCDPL	2517-32	2517-33
TALL-1-12-5-a	34	SADCYFDILTKSDVCTSS	2517-34	2517-35
TALL-1-12-8-a	35	SDDCMYDQLTRMFICSNL	2517-36	2517-37
TALL-1-12-9-a	36	DLNCKYDELTYKEWCQFN	2521-92	2521-93
TALL-1-12-10-a	37	FHDCKYDLLTRQMVCHGL	2521-94	2521-95
TALL-1-12-11-a	38	RNHCFWDHLLKQDICPSP	2521-96	2521-97
TALL-1-12-14-a	39	ANQCWWSLTKQNVCEFF	2521-98	2521-99
TALL-1-consenso	58	FHDCKWDLLTKQWVCHGL	2551-48	2551-49

TABLA 5B

Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

Peptido-cuerpo	SEQ ID NO del peptido-cuerpo	Secuencia peptídica			
TALL-1-8-1-a	111	MPGTCFPPFW VFLFPPKPKD DGVEVHNAKT KCKVSNKALP KNQVSLTCLV SDGSFFLYSK SLSLSPGK	ECTHAGGGGG TLMISRTPEV KPREEQYNST APIEKTISKA KGFYPSDIAV LTVDKSRWQQ	VDKTHTCPPC TCVVVDVSHE YRVVSVLTVL KGQPREPQVY EWESNGQPEN GNVFSCSVMH	PAPPELLGGPS DPEVKFNWYV HQDWLNGKEY TLPPSRDELT NYKTTTPVLD EALHNHYTQK
TALL-1-8-2-a	112	MWGACWPPFW VFLFPPKPKD DGVEVHNAKT KCKVSNKALP KNQVSLTCLV SDGSFFLYSK SLSLSPGK	ECFKEGGGG TLMISRTPEV KPREEQYNST APIEKTISKA KGFYPSDIAV LTVDKSRWQQ	VDKTHTCPPC TCVVVDVSHE YRVVSVLTVL KGQPREPQVY EWESNGQPEN GNVFSCSVMH	PAPPELLGGPS DPEVKFNWYV HQDWLNGKEY TLPPSRDELT NYKTTTPVLD EALHNHYTQK
TALL-1-8-4-a	113	MVPFCDLLTK VFLFPPKPKD DGVEVHNAKT KCKVSNKALP KNQVSLTCLV SDGSFFLYSK SLSLSPGK	HCFEAGGGG TLMISRTPEV KPREEQYNST APIEKTISKA KGFYPSDIAV LTVDKSRWQQ	VDKTHTCPPC TCVVVDVSHE YRVVSVLTVL KGQPREPQVY EWESNGQPEN GNVFSCSVMH	PAPPELLGGPS DPEVKFNWYV HQDWLNGKEY TLPPSRDELT NYKTTTPVLD EALHNHYTQK
TALL-1-12-4-a	114	MGSRCYKWD GGPSVFLFPP NWYVDGVEVH GKEYKCKVSN DELTKNQVSL PVLDSGSGFF YTQKSLSLSP	VLTKQCFHHG KPKDTLMISR NAKTKPREEQ KALPAPIEKT TCLVKGFYPS LYSKLTVDKS GK	GGGGVDKTHT TPEVTCVVVD YNSTYRVVSV ISKAKGQPRE DIAVEWESNG RWQQGNVFSC	CPPCPAPELL VSHEDPEVKF LTVLHQDWLN PQVYTLPPSR QPENNYKTTT SVMHEALHNH
TALL-1-12-3-a	115	MLPGCKWDL GGPSVFLFPP NWYVDGVEVH GKEYKCKVSN DELTKNQVSL PVLDSGSGFF YTQKSLSLSP	IKQWVCDPLG KPKDTLMISR NAKTKPREEQ KALPAPIEKT TCLVKGFYPS LYSKLTVDKS GK	GGGGVDKTHT TPEVTCVVVD YNSTYRVVSV ISKAKGQPRE DIAVEWESNG RWQQGNVFSC	CPPCPAPELL VSHEDPEVKF LTVLHQDWLN PQVYTLPPSR QPENNYKTTT SVMHEALHNH
TALL-1-12-5-a	116	MSADCYFDIL GGPSVFLFPP NWYVDGVEVH GKEYKCKVSN DELTKNQVSL PVLDSGSGFF YTQKSLSLSP	TKSDVCTSSG KPKDTLMISR NAKTKPREEQ KALPAPIEKT TCLVKGFYPS LYSKLTVDKS GK	GGGG VDKTHT TPEVTCVVVD YNSTYRVVSV ISKAKGQPRE DIAVEWESNG RWQQGNVFSC	CPPCPAPELL VSHEDPEVKF LTVLHQDWLN PQVYTLPPSR QPENNYKTTT SVMHEALHNH
TALL-1-12-8-a	117	MSDDCMYDQL GGPSVFLFPP NWYVDGVEVH GKEYKCKVSN DELTKNQVSL	TRMFICSNLG KPKDTLMISR NAKTKPREEQ KALPAPIEKT TCLVKGFYPS	GGGGVDKTHT TPEVTCVVVD YNSTYRVVSV ISKAKGQPRE DIAVEWESNG	CPPCPAPELL VSHEDPEVKF LTVLHQDWLN PQVYTLPPSR QPENNYKTTT

		FVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNN YTQKSLSLSP GK
TALL-1-12-9-a	118	MDLNCKYDEL TYKEWCQFNG GGGGVDRKTH CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWKYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFPYS DIAVEWESNG QPENNYKTTT FVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNN YTQKSLSLSP GK
TALL-1-12-10-a	119	MFHDCKYDLL TRQMVCHGLG GGGGVDRKTH CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWKYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFPYS DIAVEWESNG QPENNYKTTT FVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNN YTQKSLSLSP GK
TALL-1-12-11-a	120	MRNHCFWDHL LKQDICPSPG GGGGVDRKTH CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWKYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFPYS DIAVEWESNG QPENNYKTTT FVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNN YTQKSLSLSP GK
TALL-1-12-14-a	121	MANQCWWDLS TKNVCEFFG GGGGVDRKTH CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWKYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFPYS DIAVEWESNG QPENNYKTTT FVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNN YTQKSLSLSP GK
TALL-1-consenso	122	MFHDCKWDL TQWVCHGLG GGGGVDRKTH CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWKYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFPYS DIAVEWESNG QPENNYKTTT FVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNN YTQKSLSLSP GK
TALL-1 12-3 tandem dímero	123	MLPGCKWDL IKQWVCDPLG SGSATGGSGS TASSGSGSAT HMLPGCKWDL LIKQWVCDPL GGGGVDRKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWKYVDGVEV HNAKTKPRE QNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFPY SDIAVEWESN GQPENNYKTT PFVLDSGDSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK
TALL-1 consenso tandem dímero	124	MFHDCKWDL TQWVCHGLG SGSATGGSGS TASSGSGSAT HMFHDCKWDL LTKQWVCHGL GGGGVDRKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWKYVDGVEV HNAKTKPRE QNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFPY SDIAVEWESN GQPENNYKTT PFVLDSGDSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK

TABLA 6

Secuencias de oligonucleótidos utilizadas en la construcción de peptidocuerpos

Número ID del oligo-nucleótido	SEQ ID NO	Secuencia
2517-24	71	TAT GCC GGG TAC TTG TTT CCC GTT CCC GTG GGA ATG CAC TCA CGC TGG TGG AGG CGG TGG GG
2517-25	72	TCG ACC CCA CCG CCT CCT GGA GCG TGA GTG CAT TCC CAC GGG AAG CCG AAA CAA GTA CCC GGC A
2517-26	73	TAT GTG GGG TGC TTG TTG GCC GTT CCC GTG GGA ATG TTT CAA AGA AGG TGG AGG CGG TGG GG
2517-27	74	TCG ACC CCA CCG CCT CCA CCT TCT TTG AAA CAT TCC CACGGG AAC GGC CAA CAAGCA CCC CAC A
2517-28	75	TAT GGT TCC GTT CTG TGA CCT GCT GAC TAA ACA CTG TTT CGA AGC TGG TGG AGG CGG TGG GG
2517-29	76	TCG ACC CCA CCG CCT CCA CCA GCT TCG AAA CAG TGT TTA GTC AGC AGG TCA CAGAAC GGA ACC A
2517-30	77	TAT GGG TTC TCG TTG TAA ATA CAA ATG GGA CGT TCT GAC TAA ACA GTG TTT CCA CCA CGG TGG AGG CGG TGG GG
2517-31	78	TCG ACC CCA CCG CCT CCA CCG TGG TGG AAA CAC TGT TTA GTC AGA ACG TCC CAT TTG TAT TTA CAA CGA GAA CCC A
2517-32	79	TAT GCT GCC GGG TTG TAA ATG GGA CCT GCT GAT CAA ACA GTG GGT TTG TGA CCC GCT GGG TGG AGG CGG TGG GG
2517-33	80	TCG ACC CCA CCG CCT CCA CCC AGC GGG TCA CAA ACC CAC TGT TTG ATC AGC AGG TCC CAT TTA CAA CCC GGC AGC A
2517-34	81	TAT GTC TGC TGA CTG TTA CTT CGA CAT CCT GAC TAA ATC TGA CGT TTG TAC TTC TTC TGG TGG AGG CGG TGG GG
2517-35	82	TCG ACC CCA CCG CCT CCA CCA GAA GAA GTA CAA ACG TCA GAT TTA GTC AGG ATG TCG AAG TAA CAG TCA GCA GAC A
2517-36	83	TAT GTC TGA CGA CTG TAT GTA CGA CCA GCT GAC TCG TAT GTT CAT CTG TTC TAA CCT GGG TGG AGG CGG TGG GG
2517-37	84	TCG ACC CCA CCG CCT CCA CCC AGG TTA GAA CAG ATG AAC ATA CGA GTC AGC TGG TCG TAC ATA CAG TCG TCA GAC A
2521-92	85	TAT GGA CCT GAA CTG TAA ATA CGA CGA ACT GAC TTA CAA AGA ATG GTG TCA GTT CAA CGG TGG AGG CGG TGG GG
25221-93	86	TCG ACC CCA CCG CCT CCA CCG TTG AAC TGA CAC CAT TCT TTG TAA GTC AGTTTCG TCG TAT TTA CAG TTC AGG TCC A
2521-94	87	TAT GTT CCA CGA CTG TAA ATA CGA CCT GCT GAC TCG TCA GAT GGT TTG TCA CGG TCT GGG TGG AGG CGG TGG GG
2521-95	88	TCG ACC CCA CCG CCT CCA CCC AGA CCG TGA CAA ACC ATC TGA CGA GTC AGC AGG TCG TAT TTA CAG TCG TGG AAC A
2521-96	89	TAT GCG TAA CCA CTG TTT CTG GGA CCA CCT GCT GAA ACA

		GGA CAT CTG TCC GTC TCC GGG TGG AGG CGG TGG GG
2521-97	90	TCG ACC CCA CCG CCT CCA CCC GGA GAC GGA CAG ATG TCC TGT TTC AGC AGG TGG TCC CAG AAA CAG TGG TTA CGC A
2521-98	91	TAT GGC TAA CCA GTG TTG GTG GGA CTC TCT GCT GAA AAA AAA CGT TTG TGA ATT CTT CGG TGG AGG CGG TGG GG
2521-99	92	TCG ACC CCA CCG CCT CCA CCG AAG AAT TCA CAA ACG TTT TTT TTC AGC AGA GAG TCC CAC CAA CAC TGG TTA GCC A
2551-48	93	TAT GTT CCA CGA CTG CAA ATG GGA CCT GCT GAC CAA ACA GTG GGT TTG CCA CGG TCT GGG TGG AGG CGG TGG GG
2551-49	94	TCG ACC CCA CCG CCT CCA CCC AGA CCG TGG CAA ACC CAC TGT TTG GTC AGC AGG TCC CAT TTG CAG TCG TGG AAC A

Vector pAMG21-RANK-Fc

pAMG21. El plásmido de expresión pAMG21 (n° de registro ATCC 98113) puede derivarse a partir del vector de expresión de Amgen pCFM1656 (n° ATCC 69576) que, a su vez, puede derivarse a partir del sistema de vectores de expresión de Amgen descrito en la patente de EEUU n° 4.710.473. El plásmido pCFM1656 puede derivarse a partir del plásmido pCFM836 descrito (patente de EEUU n° 4.710.473) mediante:

- la destrucción de los dos sitios de restricción endógenos NdeI rellenando los extremos con la enzima T4 polimerasa, seguido de un acoplamiento de extremos romos;

- la sustitución de la secuencia de ADN entre los sitios de restricción exclusivos *AatII* y *ClaI* que contienen el promotor sintético P_L por un fragmento similar obtenido a partir de pCFM636 (patente n° 4.710.473) que contiene el promotor P_L (véase SEQ ID NO:95, a continuación); y

- la sustitución de la pequeña secuencia de ADN entre los sitios de restricción exclusivos *ClaI* y *KpnI* por el oligonucleótido que tiene la secuencia de SEQ ID NO:96.

SEQ ID NO:95:

AatII

5' CTAATTCGCTCTCACCTACCAAACAATGCCCOCTGCAAAAAATAAATTCATAT-
3' TGCAGATTAAGGCGAGAGTGGATGGTTTGTACGGGGGACGTTTTTATTTAAGTATA-

-AAAAAACATACAGATAACCATCTGCGGTGATAAATTATCTCTGGCGGTGTTGACATAAA-
-TTTTTGTATGTCTATTGGTAGACGCCACTATTTAATAGAGACGCCACAACCTGTATTT-

-TACCACTGCGGTGATACTGAGCACAT 3'
-ATGGTGACCGCCACTATGACTCGTGTAGC 5'
ClaI

SEQ ID NO:96:

5'

CGATTTGATTCTAGAAGGAGGAATAACATATGGTTAACGCGTTGGAATTCGGTAC

3'

3' TAACTAAGATCTTCCTCCTTATTGTATACCAATTGCGCAACCTTAAGC 5'

ClaI

KpnI

El plásmido de expresión pAMG21 entonces puede derivatizarse de pCFM1656 haciendo una serie de cambios en las bases dirigidos a sitio mediante PCR de mutagénesis de oligonucleótidos solapantes y sustituciones en la secuencia de ADN. Comenzando con el sitio *BglII* (pb n° 180 del plásmido) inmediatamente 5' al promotor de replicación del plásmido P_{copB} y avanzando hacia los genes de replicación del plásmido, los cambios en las pares de bases son como se muestra en la tabla 7 a continuación.

ES 2 295 404 T3

TABLA 7

Cambios en las pares de bases resultantes en pAMG21

5	<u>nº de pb de pAMG21</u>	<u>pb en pCFM1656</u>	<u>pb cambiadas en pAMG21</u>
	nº 204	T/A	C/G
10	nº 428	A/T	G/C
	nº 509	G/C	A/T
	nº 617	--	insertar dos pb G/C
15	nº 679	G/C	T/A
	nº 980	T/A	C/G
	nº 994	G/C	A/T
20	nº 1004	A/T	C/G
	nº 1007	C/G	T/A
25	nº 1028	A/T	T/A
	nº 1047	C/G	T/A
	nº 1178	G/C	T/A
30	nº 1466	G/C	T/A
	nº 2028	G/C	deleción de pb
	nº 2187	C/G	T/A
35	nº 2480	A/T	T/A
40	nº 2499-2502	<u>AGTG</u> TCAC	<u>GTCA</u> CAGT
45	nº 2642	<u>TCCGAGC</u> AGGCTCG	deleción de 7 pb
50	nº 3435	G/C	A/T
	nº 3446	G/C	A/T
55	nº 3643	A/T	T/A

60

65

ES 2 295 404 T3

La secuencia de ADN entre los sitios de restricción exclusivos *AatII* (posición nº 4364 en pCFM1656) y *SacII* (posición nº 4585 en pCFM1656) se sustituye por la secuencia de ADN que aparece a continuación (SEQ ID NO:97):

```

5      [AatII extremo pegajoso]      5'      GCGTAACGTATGCATGGTCTCC-
      (posición nº 4358 en pAMG21)    3'      TGCACGCATTGCATACGTACCAGAGG-

      -CCATGCGAGAGTAGGGAAC TGCCAGGCATCAAATAAAACGAAAGGCTCAGTCGAAAGACT-
      -GGTACGCTCTCATCCCTTGACGGTCCGTAGTTTATTTTGCCTTCCGAGTCAGCTTTCTGA-
10     -GGGCCTTTCGTTTATCTGTTGTTTGTGCGGTGAACGCTCTCCTGAGTAGGACAAATCCGC-
      -CCCGGAAAGCAAATAGACAACAAACAGCCACTTGCGAGAGGACTCATCTGTTTAGGCG-

      -CGGGAGCGGATTGTAACGTTGCGAAGCAACGGCCCCGGAGGGTGGCGGGCAGGACGCCCCG-
15     -GCCCTCGCCTAAACTTGCAACGCTTCGTTGCCGGGCTCCACCGCCCGTCTCGCGGCG-

      -CATAAACTGCCAGGCATCAAATTAAGCAGAAGGCCATCCTGACGGATGGCCTTTTTGCGT-
      -GTATTTGACGGTCCGTAGTTTAATTCGCTTCCGGTAGGACTGCCCTACCGGAAAAACGCA-

20     -TTCTACAACTCTTTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGGACGTCGTACTTAAC-
      -AAGATGTTTGAGAAAACAAATAAAAAGATTTATGTAAGTTTATACCTGCAGCATGAATG-

      -TTTTAAAGTATGGGCAATCAATTGCTCCTGTTAAAATTGCTTTAGAAATACTTTGGCAGC-
25     -AAAATTTCATACCCGTTAGTTAACGAGGACAATTTAACGAAATCTTTATGAAACCGTCG-

      -GGTTTGTGTTGATTGAGTTTCATTTGCGCATTTGGTTAAATGGAAAAGTGACCGTGCGCTTAC-
      -CCAAACAACATAACTCAAAGTAAACGCGTAACCAATTTACCTTTCACTGGCACGCGAATG-

      -TACAGCCTAATATTTTTGAAATATCCCAAGAGCTTTTTCTTCGCATGCCACGCTAAAC-
30     -ATGTCGGATTATAAAAACTTTATAGGGTTCTCGAAAAGGAAGCGTACGGGTGCGATTG-

      -ATTCTTTTTCTCTTTTGGTTAAATCGTTGTTTGATTTATTATTTGCTATATTTATTTTC-
      -TAAGAAAAAGAGAAAACCAATTTAGCAACAACTAAATAATAAACGATATAAAATAAAAAG-

35     -GATAATTATCAACTAGAGAAGGAACAATTAATGGTATGTTTATACACGCATGTAAAAATA-
      -CTATTAATAGTTGATCTCTTCTTGTAAATTACCATAACAAGTATGTGCGTACATTTTAT-

      -AACTATCTATATAGTTGTCTTTCTCTGAATGTGCAAACTAAGCATTCCGAAGCCATTAT-
      -TTGATAGATATATCAACAGAAAGAGACTTACACGTTTTGATTTCGTAAGGCTTCGGTAATA-

40     -TAGCAGTATGAATAGGGAACTAAACCCAGTGATAAGACCTGATGATTTTCGCTTCTTTAA-
      -ATCGTCATACCTTATCCCTTTGATTGGGTCACTATTCTGGACTACTAAAGCGAAGAAATT-

      -TTACATTTGGAGATTTTTTATTTACAGCATTGTTTTCAAATATATTCCAATTAATCGGTG-
      -AATGTAAACCTCTAAAAAATAAATGTCGTAACAAAAGTTTATATAAGGTTAATTAGCCAC-

45     -AATGATTGGAGTTAGAATAATCTACTATAGGATCATATTTTATTAAATTAGCGTCATCAT-
      -TTACTAACCTCAATCTTATTAGATGATATCCTAGTATAAAATAATTTAATCGCAGTAGTA-

      -AATATTGCCTCCATTTTTTAGGGTAATTATCCAGAATTGAAATATCAGATTTAACCATAG-
50     -TTATAACGGAGGTAAAAATCCCATTAATAGGTCTTAACCTTTATAGTCTAAATTGGTATC-

      -AATGAGGATAAATGATCGCGAGTAAATAATATTCACAATGTACCATTTTAGTCATATCAG-
      -TTACTCCTATTTACTAGCGCTCATTTATTATAAGTGTTACATGGTAAAATCAGTATAGTC-

55     -ATAAGCATTGATTAAATATCATTATTGCTTCTACAGGCTTTAATTTTATTAATTATTCTGT-
      -TATTCGTAACCTAATTATAGTAATAACGAAGATGTCCGAAATTAAAAATAATTAATAAGACA-

      -AAGTGTGCTCGGCATTTATGTCTTTCATACCCATCTCTTTATCCTTACCTATTGTTTGTG-
      -TTCACAGCAGCCGTAAATACAGAAAGTATGGGTAGAGAAATAGGAATGGATAACAAACAG-

60     -GCAAGTTTTGCGTGTTATATATCATTAAAAACGGTAATAGATTGACATTTGATTCTAATAA-
      -CGTTCAAAACGCACAATATATAGTAATTTGCCATTATCTAACTGTAAACTAAGATTATT-

      -ATTGGATTTTGTGCACACTATTATATCGCTTGAAATACAATTGTTTAAACATAAGTACCTG-
      -TAACCTAAAAACAGTGTGATAATATAGCGAAGCTTTATGTTAACAAATTGTATTCATGGAC-
65

```

ES 2 295 404 T3

```

- TAGGATCGTACAGGTTTACGCAAGAAAATGGTTTGTATAGTCGATTAATCGATTGATT-
- ATCCTAGCATGTCCAAATGCGTTCTTTTACCAAAGAATATCAGCTAATTAGCTAAACTAA-

5  - CTAGATTTGTTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGGTTAACGCGTTGGAATTGCA-
- GATCTAAACAAAATTGATTAATTTCTCTCTTATTGTATACCAATTGCGCAACCTTAAGCT-

                                     SacII
- GCTCACTAGTGTGCGACCTGCAGGGTACCATGGAAGCTTACTCGAGGATCCGCGGAAAGAA-
10 - CGAGTGATCACAGCTGGACGTCCCATGGTACCTTCGAATGAGCTCCTAGGCGCCTTTCTT-

- GAAGAAGAAGAAGAAAGCCCGAAAGGAAGCTGAGTTGGCTGCTGCCACCGCTGAGCAATA-
- CTTCTTCTTCTTCTTTCGGGCTTTCTTCGACTCAACCGACGACGGTGGCGACTCGTTAT-

15 - ACTAGCATAACCCCTTGGGGCTCTAAACGGGTCTTGAGGGGTTTTTTGCTGAAAGGAGG-
- TGATCGTATTGGGGAACCCCGGAGATTGCCCAGAACTCCCCAAAAACGACTTTCCTCC-

- AACCGCTCTTCACGCTCTTCACGC 3'           [SacII extremo pegajoso]
- TTGGCGAGAAGTGCGAGAAGTG 5'           (posición n° 5904 en pAMG21)
20

```

Durante el acoplamiento de los extremos pegajosos de esta secuencia de ADN de sustitución, se destruyeron los sitios externos *AatII* y *SacII*. Existen sitios *AatII* y *SacII* exclusivos en el ADN sustituido.

Un gen que codifica RANK humano condensado con el N-terminal de Fc se acopló en pAMG21 como un fragmento *NdeI* a *BamHI* para generar la cepa Amgen n° 4125. Este constructo se modificó para insertar un codón de valina en la unión de RANK y Fc. Los codones de valina y aspartato adyacentes crearon un sitio *SalI* exclusivo. Esto permite la fusión de péptidos en el N-terminal de Fc3 entre los sitios *NdeI* y *SacII* exclusivos. La secuencia RANK se deletorea tras la inserción de un nuevo fragmento *NdeI*-*SacII*. La secuencia del vector se muestra en la figura 5A a 5M.

GM221 (Amgen n° 2596). La cepa hospedante Amgen n° 2596 es una cepa K-12 de *E. coli* derivada de la cepa de Amgen n° 393, que es un derivado de *E. coli* W1485, obtenida de *E. coli* Genetic Stock Center, Yale University, New Haven, Connecticut (cepa CGSC 6159). Se ha modificado para que contenga el represor lambda sensible a la temperatura *ci857c7* en la región *ebg* temprana y el represor *lacI^Q* en la región *ebg* tardía (68 minutos). La presencia de estos dos genes represores permite el uso de este hospedante con una diversidad de sistemas de expresión, aunque sin embargo estos dos represores son irrelevantes para la expresión a partir de *luxP_R*. El hospedante no transformado no tiene resistencias a antibióticos.

El sitio de unión a ribosoma del gen *ci857c7* se ha modificado para incluir un RBS potenciado. Se ha insertado en el operón *ebg* entre los nucleótidos en posición 1170 y 1411, según se numeran en el n° de registro de Genbank M64441Gb_Ba con la delección de la secuencia intermedia *ebg*. La secuencia del inserto se muestra a continuación, representando las letras minúsculas las secuencias *ebg* que flanquean el inserto que aparece a continuación (SEQ ID NO:98):

```

ttatttcgtCGGCGCGCAACATTATCACCGCCAGAGGTAACTAGTCAACACGACGCGTGTAGATAT
TTATCCCTTGCGGTGATAGATTGAGCACATCGATTGATTCTAGAAGGAGGGATAATATATGAG
50 CACAAAAAAGAAACCAATTAACACAAGAGCAGCTTGAGGACGCACGTCGCCTTAAAGCAATTTA
TGAAAAAAGAAAAATGAACTTGGCTTATCCCAAGGAATCTGTGCGAGACAAGATGGGGATGGG
GCAGTCAGGCGTGTGCTTTATTTAATGGCATCAATGCATTAAATGCTTATAACGCCGCGATTGC
TTACAAAAATTCTCAAAAGTTAGCGTTGAAGAATTTAGCCCTTCAATCGCCAGAGAATCTACGAG
ATGTATGAAGCGGTTAGTATGCGAGCCGTCACCTAGAAGTGAGTATGAGTACCTGTTTTTCTCA
55 TGTTACGGCAGGGATGTTCTCACCTAAGCTTGAACCTTACCAAAGGTGATGCGGAGAGATGG
GTAAGCACAACCAAAAAAGCCAGTGATTCTGCATTCTGGCTTGAGGTTGAAGGTAATTCCATGA
CCGCAACCAACAGGCTCCAAGCCAAGCTTTCTGACGGAATGTTAATTCTCGTTGACCTGAGCA
GGCTGTTGAGCCAGGTGATTTCTGCATAGCCAGACTTGGGGGTGATGAGTTTACCTTCAAGAAA
CTGATCAGGGATAGCGGTGAGGTGTTTTTACAACCACTAAACCCACAGTACCCAATGATCCCAT
60 GCAATGAGAGTTGTTCCGTTGTGGGGAAAGTTATCGCTAGTCAAGTGCCTGAAGAGACGTTTGG
CTGATAGACTAGTGGATCCACTAGTgttttgccc

```

El constructo se dirigió al cromosoma utilizando un fago recombinante denominado MMe_{ebg}-*ci857c7*enhanced RBS n° 4 en F'tet/393. Después de la recombinación y resolución, sólo el inserto cromosómico descrito anteriormente permanece en la célula. Se renombró F'tet/GM101. Entonces el F'tet/GM101 se modificó mediante el envío de un constructo *lacI^Q* hacia el operón *ebg* entre los nucleótidos en posición 2493 y 2937, según se numeran en el n° de registro de Genbank M64441Gb_Ba con la delección de la secuencia intermedia *ebg*. La secuencia del inserto se

ES 2 295 404 T3

muestra a continuación, representando las letras minúsculas las secuencias *ebg* que flanquean el inserto que aparece a continuación (SEQ ID NO:99):

```

5      ggcggaaccGACGTCATCGAATGGTGCAAAACCTTTCGCGGTATGGCATGATAGCGCCCGGAAGA
      GAGTCAATTCAGGGTGGTGAATGTGAAACCAGTAACGTTATACGATGTCGCAGAGTATGCCGGT
      GTCTCTTATCAGACCGTTTCCCGCGTGGTGAACCAGGCCAGCCACGTTTCTCCGAAAACGCGGG
      AAAAAAGTCGAAGCGGCGATGGCGGAGCTGAATTACATTCCCAACCGCGTGGCACAACAACCTGG
      CGGGCAAAACAGTCGCTCCTGATTGGCGTTGCCACCTCCAGTCTGCCCTGCAACCGCGCGTCCGA
10     AATTGTGCGCGCGATTAAATCTCGCGCCGATCAACTGGGTGCCAGCGTGGTGGTGCATGGTA
      GAACGAAGCGGCGTGAAGCCTGTAAAGCGCGGTGCACAATCTTCTCGCGCAACCGGTCACTG
      GGCTGATCATTAACTATCCGCTGGATGACCAGGATGCCATTGCTGTGGAAGCTGCTGCACTAA
      TGTTCGCGCGTTATTTCTTGATGTCTCTGACCAGACACCCATCAACAGTATTATTTCTCCCATGA
      AGACGGTACGCGACTGGGCGTGGAGCATCTGGTTCGCAATTGGGTCAACAGCAAAATCGCGCTGTTA
15     CGCGGCCCATTAAGTTCTGTCTCGCGCGTCTGCCGTCTGCTGGCTGGCATAAATATCTCACTCG
      CAATCAAAATTCAGCCGATAGCGGAACGGGAAGCGGACTGGAGTGCCATGTCCGGTTTCAACAA
      ACCATGCAAAATGCTGAATGAGGGCATCGTTCCCACTGCGATGCTGGTTGCCAACGATCAGATGG
      CGCTGGGCGCAATGCGCGCCATTACCGAGTCCGGGCTGCCGCTGGTGGCGATATCTCGGTAGT
      GGGATACGACGATACCGAAGACAGCTCATGTTATATCCCGCCGTTAACCAACATCAACAGGAT
20     TTTGCGCTGCTGGGGCAAACCAGCGTGGACCGCTTCTGCAACTCTCTCAGGGCCAGCGGTGA

      AAGGCAATCAGCTGTTGCCCGTCTCACTGGTGAAAAGAAAAACCACCTGGCGGCCAATACGCA
      AACCAGCTCTCCCGCGCGTGGCGCGATTCAATTAATGCGAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGG
      AAAGCGGACAGTAAGGTACCATAGGATCCagggcacagga

```

El constructo se dirigió al cromosoma utilizando un fago recombinante denominado AGebg-LacIQ n° 5 en F'tet/GM101. Después de la recombinación y resolución, sólo el inserto cromosómico descrito anteriormente permanece en la célula. Se renombró F'tet/GM221. El episona F'tet se curó de la cepa utilizando naranja de acridina a una concentración de 25 µg/ml en LB. La cepa curada se identificó como sensible a la tetraciclina y se conservó como GM221.

Expresión en E. coli. Se cultivaron cultivos de cada uno de los constructos de fusión pAMG21-Fc en *E. coli* GM221 a 37°C en medio Luria Broth. La inducción de la expresión del producto génico a partir del promotor luxPR se logró tras la adición del autoinductor sintético N-(3-oxohexanoil)-D,L-homoserina lactona al medio de cultivo hasta una concentración final de 20 ng/ml. Los cultivos se incubaron a 37°C durante 3 horas más. Después de 3 horas, los cultivos bacterianos se estudiaron al microscopio para la presencia de cuerpos de inclusión y después se recogieron mediante centrifugación. Se observaron cuerpos de inclusión refráctiles en cultivos inducidos, indicando que las fusiones-Fc se produjeron, con más probabilidad, en la fracción insoluble de *E. coli*. Los sedimentos celulares se lisaron directamente mediante resuspensión en tampón de muestra Laemmli que contiene β-mercaptoetanol al 10% y se analizaron mediante SDS-PAGE. En cada caso, se observó un banda intensamente teñida con Coomassie con el peso molecular apropiado en un gel SDS-PAGE.

Ejemplo 3

El peptidocuerpo TALL-1 inhibe la proliferación de células B mediada por TALL-1

Se aislan linfocitos B de ratón a partir de bazo C57BL/6 mediante selección negativa (microesferas MACS CD43 (Ly-48), Miltenyi Biotech., Auburn, CA). Se cultivaron células B purificadas (10^5) en MEM, FCS inactivado por calor al 10%, 2-mercaptoetanol 5×10^{-5} M, penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 µg/ml, por triplicado en placas de cultivo de tejidos de fondo plano de 96 pocillos con proteína TALL-1 10 ng/ml y 2 µg/ml de F(ab')₂ anti-IgM de ratón de cabra (Jackson ImmunoResearch Laboratory, West Grove, Pennsylvania) con la cantidad indicada de peptidocuerpo TALL-1 recombinante durante un periodo de 4 días a 37°C, CO₂ al 5%. La proliferación se midió mediante la captación de ³[H]timidina radiactiva después de un periodo de incubación de 18 horas.

Ejemplo 4

El peptidocuerpo TALL-1 bloquea la unión de TALL-1 a sus receptores

Reacti-Gel 6x (Pierce) se prerrevistieron con AGP3 humana (también conocida como TALL-1, Khare *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 97:3370-3375, 2000) y se bloquearon con BSA. Se incubaron muestras de peptidocuerpo AGP3 de 100 pM y 40 pM con diversas concentraciones indicadas de AGP3 humana a temperatura ambiente durante 8 horas antes de un ensayo a través de esferas revestidas con AGP3 humana. La cantidad de peptidocuerpo unido a las esferas se cuantificó mediante anticuerpo anti-Fc humano de cabra marcado fluorescente (Cy5) (Jackson Immuno Research). La señal de unión es proporcional a la concentración de peptidocuerpo libre en equilibrio de unión. Se obtuvo la constante de disociación en equilibrio (K_D) a partir de la regresión no lineal de las curvas de competición utilizando un modelo de unión homogénea de un sitio de curva dual (programa informático KinExTM). La K_D es de aproximadamente 4 pM para la unión del peptidocuerpo AGP3 (SEQ ID NO:123) con AGP3 humana (figura 9).

Para determinar si este peptidocuerpo AGP3 puede neutralizar la unión de AGP3 murina, así como AGP3 humana, se utilizó un ensayo neutralizante BIAcore. Todos los experimentos se realizaron en un BIAcore 3000 a temperatura ambiente. La proteína TACI-Fc humana (Xia *et al.*, *J. Exp. Med.*, 192, 137-144, 2000) se inmovilizó sobre un chip BI utilizando acetato 10 mM, pH 4,0, hasta un nivel de 2900 RU. Se empleó una célula de flujo blanco como control de fondo. Utilizando un tampón de ensayo de PBS (sin calcio ni magnesio) que contiene P2O al 0,005%, se incubó AGP3 humana recombinante 1 nM (en tampón de ensayo más BSA 0,1 mg/ml) con y sin las diversas cantidades indicadas de peptidocuerpo AGP3 (eje x) antes de inyectarse sobre la superficie del receptor. La regeneración se realizó utilizando glicina 8 mM, pH 1,5, durante 1 minuto, ácido 3-[ciclohexilamino]-1-propansulfónico (CAPS) 25 mM, pH 10,5, NaCl 1 M, durante 1 minuto. Para la determinación de la unión de AGP3 murina, se inmovilizó TACI humano marcado con his hasta 1000 RU en el anterior tampón. Se incubó AGP3 murina recombinante (en tampón de ensayo más BSA 0,1 mg/ml) con y sin las diversas cantidades indicadas en la figura 11 del peptidocuerpo AGP3 (eje x) antes de inyectarse sobre la superficie del receptor. La regeneración se realizó con HCl 10 mM, pH 2, dos veces durante 30 segundos. La unión relativa de AGP3 humana y murina en presencia frente a ausencia de peptidocuerpo AGP3 (SEQ ID NO:123) se midió (eje y). Se determinó la respuesta de unión relativa como (RU-RU blanco/RUo-RU blanco). El peptidocuerpo AGP3 (SEQ ID NO:123) inhibió la unión de AGP3 humana y murina a su receptor TACI (figuras 10A y 10B).

Para estudiar si este peptidocuerpo AGP3 bloquea la unión de AGP3 a los tres receptores (TACI, BCMA y BAFFR), las proteínas TACI, BCMA y BAFFR de receptores solubles recombinantes se inmovilizaron sobre un chip CM5. Utilizando acetato 10 mM, pH 4, se inmovilizó TACI-Fc humana hasta 6300 RU, BCMA-Fc humana hasta 5000 RU, y BAFFR-Fc hasta 6000 RU. Se incubó 1 nM de AGP3 humana recombinante (en tampón de ensayo que contiene BSA al 0,1 mg/ml y 0,1 mg/ml de heparina) o 1 nM de proteína APRIL recombinante (Yu *et al.*, *Nat. Immunol.*, 1:252-256, 2000) con la cantidad indicada de peptidocuerpo AGP3 antes de la inyección sobre cada superficie del receptor. La regeneración para el experimento de AGP3 se realizó con glicina 8 mM, pH 1,5, durante 1 minuto, seguido de CAPS 25 mM, pH 10,5, NaCl 1 M, durante 1 minuto. La regeneración para el experimento APRIL se realizó con glicina 8 mM, pH 2, durante un minuto, seguido de CAPS 25 mM, pH 10,5, NaCl 1 M, durante un minuto. La unión relativa de AGP3 o APRIL se midió. El peptidocuerpo AGP3 (SEQ ID NO:123) bloqueó la unión de AGP3 a los tres receptores (figura 11A). El peptidocuerpo AGP3 no afectó a la unión de APRIL a los receptores (figura 11B).

Ejemplo 5

El peptidocuerpo AGP3 bloquea la proliferación de células B mediada por AGP3

Se aislaron linfocitos B de ratón a partir de bazo C57BL/6 mediante selección negativa (microesferas MACS CD43 (Ly-48), Miltenyi Biotech, Auburn, CA). Se cultivaron células B purificadas (10^5) en medio esencial mínimo (MEM), suero de ternera fetal (FCS) inactivado por calor al 10%, 2-mercaptoetanol 5×10^{-5} M, penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 µg/ml, por triplicado en placas de cultivo de tejidos de fondo plano de 96 pocillos con proteína AGP3 (TALL-1) 10 ng/ml y 2 µg/ml de F(ab')₂ anti-IgM de ratón de cabra (Jackson ImmunoResearch Laboratory, West Grove, Pennsylvania) con la cantidad indicada de peptidocuerpo AGP3 recombinante (SEQ ID NO:123) durante un periodo de 4 días a 37°C, CO₂ al 5%. La proliferación se midió mediante la captación de ³[H]timidina radiactiva después de un periodo de incubación de 18 horas.

Ejemplo 6

El peptidocuerpo AGP3 en la producción de Ig estimulada por AGP3 en ratones

Ratones (hembras Balb/c de 9-14 semanas de edad y 19-21 g de peso) se obtuvieron en Charles River Laboratories, Wilmington, MA. Los ratones (n = 10) se trataron por vía intraperitoneal con 1 mg/kg de AGP3 humana una vez diaria durante cinco días consecutivos, seguido de 5 mg/kg o 0,5 mg/kg de peptidocuerpo AGP3 (SEQ ID NO:123) o con disolución salina o con 5 mg/kg de Fc humano. Otros ratones se dejaron sin tratar. Los ratones se sacrificaron el sexto día para medir la IgM e IgA séricas, que se midió mediante ELISA. Brevemente, las placas se revistieron con anticuerpos de captura específicos para IgM o IgA (Southern Biotechnology Associates, Birmingham, AL), se bloquearon y se añadieron diluciones de patrón (IgM de Calbiochem, San Diego, CA, e IgA de Southern Biotechnology Associates) o muestras de ensayo. La Ig capturada se reveló utilizando anticuerpos biotinilados específicos para IgM o IgA (Southern Biotechnology Associates), peroxidasa conjugada con neutravidina (Pierce, Rockford, IL), y sustrato de peroxidasa de micropocillo de tetrametilbenzidina (TMB) (KPL, Gaithersburg, MD). Las densidades ópticas se cuantificaron en un lector ELISA Thermomax (Molecular Devices, Menlo Park, CA).

El aumento estimulado por AGP3 humana de los niveles séricos de IgM e IgA fue bloqueado por 5 mg/kg del anti-peptidocuerpo AGP3 (SEQ ID NO:123) y no por 0,5 mg/kg (figuras 12A y 12B).

Ejemplo 7

El peptidocuerpo AGP3 reduce el número de células B esplénicas en ratones

Ratones (igual que los anteriores, n = 7) se trataron por vía intraperitoneal durante siete días consecutivos con 5 mg/kg o 0,5 mg/kg de peptidocuerpo AGP3 (SEQ ID NO:123) o con disolución salina o con 5 mg/kg de Fc humano. Los ratones se sacrificaron el octavo día para contar el número de células B esplénicas. Los bazo se recogieron en disolución salina y se disgregaron con suavidad mediante homogeneización manual para producir una suspensión celular. El número total de células se obtuvo con un contador H1E (Técnico, Tarrytown, NY). Los porcentajes de células B se derivaron mediante doble tinción de inmunofluorescencia y citometría de flujo, utilizando Ab conjugado con isotiocianato de fluoresceína (FITC) y conjugado con ficoeritrina (PE) contra CD3 y B220, respectivamente (PharMingen, San Diego, CA) y un analizador FACScan (Becton and Dickinson, Mountain View, CA). Las células B se identificaron como pertenecientes a CD3-B220+. En todas las dosis, el peptidocuerpo AGP3 (SEQ ID NO:123) disminuyó el número de células B esplénicas de manera dosis-respuesta (figuras 12A y 12B) (SEQ ID NO:123).

El tratamiento con el peptidocuerpo AGP3 redujo el número de células B en ratones. Ratones Balb/c recibieron 7 inyecciones intraperitoneales con la cantidad indicada del peptidocuerpo AGP3 (SEQ ID NO:123) o proteína Fc humana. En el día 8, los bazo se recogieron y se sometieron a un análisis FACS para células B B220+, como se indica en la tabla 8.

TABLA 8

El Pb AGP3 reduce el número de células B en ratones normales

n = 7	dosis (1/día x 7)	células B esplénicas (1 x 10 ⁶)	DE	ensayo de la t
disolución salina		51,3	9,6	
Fc	5 mg/kg	45,5	7,1	
peptidocuerpo	5 mg/kg	20,1	3,8	1,37856E-05
	1,5 mg/kg	22,6	6,9	5,10194E-05
	0,5 mg/kg	25,8	3,6	0,000111409

Ejemplo 8

El peptidocuerpo AGP3 reduce la gravedad de la artritis en un modelo CIA de ratón

Se inmunizaron ratones DBA/1 de 8 a 12 semanas de edad (obtenidos en Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) con colágeno de tipo II bovino (bCII) (obtenido en University of Utah), emulsionado en adyuvante de Freund completo (Difco) por vía intradérmica en la base de la cola. Cada inyección era de 100 μ l que contenían 100 μ g de bCII. Los ratones recibieron un recuerdo 3 semanas después de la inmunización inicial con bCII emulsionado en adyuvante de Freund incompleto. El tratamiento comenzó desde el día de la inmunización de recuerdo durante 4 semanas. Los ratones se estudiaron para el desarrollo de artritis. Como se ha descrito previamente (Khare *et al.*, *J. Immunol.*, 155:3653-3659, 1995), las cuatro patas fueron puntuadas individualmente de 0-3. Por tanto, la gravedad de la artritis puede variar de 0 a 12 para cada animal. El tratamiento con el peptidocuerpo AGP3 (SEQ ID NO:123) redujo significativamente la gravedad de las puntuaciones de artritis (figuras 13).

Se tomaron muestras de suero una semana después del tratamiento final (día 35) para el análisis del nivel de anticuerpos anticolágeno. Placas ELISA de alta unión (Immulon, Nunc) se revistieron con 50 μ l de una disolución 4 μ g/ml de CII bovino en tampón carbonato y se mantuvieron enfriadas durante la noche en la nevera. Las placas se lavaron tres veces con agua fría. Se utilizaron 75 μ l de disolución de bloqueo preparada con PBS/Tween 20 al 0,05%/BSA al 1% para bloquear la unión no específica durante una hora. Las muestras se diluyeron (en tampón de bloqueo) en placas de dilución a 1:25, 1:100, 1:400 y 1:1600, y se añadieron 25 μ l de estas muestras a cada pocillo de la placa ELISA para una dilución final de 100, 400, 1600 y 6400, con un volumen final de 100 μ l/pocillo. Después de una incubación a temperatura ambiente durante 3 horas, las placas se lavaron de nuevo tres veces. Se añadieron 100 μ l del anticuerpo secundario diluido en tampón de bloqueo (anti-IgM, IgG2a, IgG2b, IgG1, IgG3-HRP de ratón de rata) a cada pocillo y las placas se incubaron durante al menos 2 horas. Las placas se lavaron cuatro veces. Se añadieron 100 μ l de disolución TMB (Sigma) a cada pocillo y la reacción se detuvo utilizando 50 μ l de ácido sulfúrico al 25%. Las placas se leyeron utilizando un lector de placas ELISA a 450 nm. Se comparó la DO con un conjunto patrón que se representa en unidades/ml. El tratamiento con el peptidocuerpo AGP3 (SEQ ID NO:123) redujo los niveles de

ES 2 295 404 T3

anticolígeno II IgG1, IgG3, IgG2a e IgG2b séricos comparado con los grupos de control del tratamiento de Fc o PBS (figura 14).

Ejemplo 9

5

Tratamiento con peptidocuerpo AGP3 en ratones con lupus NZB/NZW

10

Se trataron ratones NZBx NZBWF1 propensos a lupus de cinco meses por vía intraperitoneal 3X/semana durante 8 semanas con PBS o las dosis indicadas de peptidocuerpo AGP3 o proteínas Fc humanas. Antes del tratamiento, los animales se preseleccionaron para la proteína en la orina con tiras reactivas Albustix (Bayer AG). Los ratones que tenían más de 100 mg/dl de proteína en la orina no se incluyeron en el estudio. La proteína en la orina se evaluó mensualmente durante el transcurso del experimento. El tratamiento con el peptidocuerpo AGP3 (SEQ ID NO:123) condujo a un retraso en la aparición de la proteinuria y una mejor supervivencia (figuras 15A y 15B).

15

20

25

30

35

40

45

50

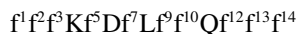
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula



(SEQ ID NO:109)

en la que:

f^1 , f^2 y f^3 están ausentes o son restos aminoácidos;

f^5 es W, Y o F;

f^7 es un resto aminoácido;

f^9 es T o I;

f^{10} es K, R o H;

f^{12} es C, un resto hidrófobo neutro, o un resto básico, preferiblemente W, C o R;

f^{13} es C, un resto hidrófobo neutro, o está ausente; y

f^{14} es cualquier resto aminoácido o está ausente;

con la condición de que sólo uno de f^1 , f^2 y f^3 puede ser C, y sólo uno de f^{12} , f^{13} y f^{14} puede ser C.

2. La composición según la reivindicación 1, en la que f^7 es L.

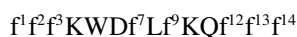
3. La composición según la reivindicación 1, en la que f^9 es T.

4. La composición según la reivindicación 1, en la que f^{10} es K.

5. La composición según la reivindicación 1, en la que f^{12} es C, y uno de f^1 , f^2 y f^3 es C.

6. La composición según la reivindicación 1, en la que f^{13} es V.

7. La composición según la reivindicación 1, que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula



(SEQ ID NO:125).

8. La composición según la reivindicación 7, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:32, 33, 58, 60, 63, 66, 67, 69, 114, 115, 122, 123, 124, 147-150, 152-177, 179, 180 y 187.

9. La composición según la reivindicación 8, que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula



(SEQ ID NO:33).

10. Una composición que tiene la fórmula



y sus multímeros, en la que:

V^1 es un dominio Fc;

X^1 y X^2 se seleccionan cada uno independientemente de $-(L^1)_c - P^1$, $-(L^1)_c - P^1 - (L^2)_d - P^2$, $-(L^1)_c - P^1 - (L^2)_d - P^2 - (L^3)_e - P^3$, y $-(L^1)_c - P^1 - (L^2)_d - P^2 - (L^3)_e - P^3 - (L^4)_f - P^4$;

ES 2 295 404 T3

en la que uno o más de P^1 , P^2 , P^3 y P^4 comprenden cada uno independientemente

$$f^1 f^2 f^3 K f^5 D f^7 L f^9 f^{10} Q f^{12} f^{13} f^{14}$$

5

(SEQ ID NO:109)

como se definió en la reivindicación 1;

10

L^1 , L^2 , L^3 y L^4 son cada uno independientemente conectores; y

a, b, c, d, e y f son cada uno independientemente 0 ó 1, con la condición de que al menos uno de a y b es 1.

11. La composición según la reivindicación 10, de fórmula

15

$$P^1 -(L^1)_c - P^2 -(L^2)_d - V^1.$$

12. La composición según la reivindicación 10, de fórmula

20

$$V^1 -(L^1)_c - P^1 -(L^2)_d - P^2.$$

13. La composición según la reivindicación 10, en la que V^1 es un dominio Fc de IgG.

25

14. La composición según la reivindicación 10, en la que V^1 es un dominio Fc de IgG1.

15. La composición según la reivindicación 10, en la que V^1 comprende la secuencia de SEQ ID NO:2.

16. La composición de materia de la reivindicación 10, en la que:

30

f^5 es W;

f^7 es L;

35

f^{10} es K; y

f^{13} es V.

40

17. La composición según la reivindicación 10, en la que uno o más de P^1 , P^2 , P^3 y P^4 comprenden cada uno independientemente

$$f^1 f^2 f^3 K W D f^7 L f^9 K Q f^{12} f^{13} f^{14}$$

45

(SEQ ID NO:125).

18. La composición según la reivindicación 17 de fórmula

50

$$P^1 -(L^1)_c - P^2 -(L^2)_d - V^1.$$

19. La composición según la reivindicación 17 de fórmula

55

$$V^1 -(L^1)_c - P^1 -(L^2)_d - P^2.$$

20. La composición según la reivindicación 17, que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO:122, 123 y 124.

60

21. La composición según la reivindicación 18, en la que L^2 es mayor que 5 aminoácidos.

22. La composición según la reivindicación 21, en la que L^2 se selecciona de

$$GSGSATGGSGSTASSGSGSATx^1x^2$$

65

(SEQ ID NO:193)

y

ES 2 295 404 T3

GSGSATGGSGSTASSGSGSAT x^1x^2 GSGSATGGSGSTASSGSGSAT x^3x^4

(SEQ ID NO:194)

5 en los que x^1 y x^2 son cada uno independientemente restos básicos o hidrófobos, y x^3 y x^4 son cada uno independientemente restos hidrófobos.

23. La composición según la reivindicación 19, en la que L^2 se selecciona de

10 GSGSATGGSGSTASSGSGSATH

(SEQ ID NO:59)

15 GSGSATGGSGSTASSGSGSATGM

(SEQ ID NO:190)

20 GSGSATGGSGSTASSGSGSATGS

(SEQ ID NO:191), y

25 GSGSATGGSGSTASSGSGSATHMGSGSATGGSGSTASSGSGSATHM

(SEQ ID NO:192).

24. Un ADN que codifica una composición de la reivindicación 13.

30

25. Un vector de expresión que comprende el ADN de la reivindicación 24.

26. Una célula hospedante que comprende el vector de expresión de la reivindicación 25.

35

27. La célula de la reivindicación 26, en la que la célula es una célula de *E. coli*.

28. Una composición según las reivindicaciones 1 ó 10, para su uso en un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria mediada por células B.

40

29. Una composición según la reivindicación 28, en la que dicha enfermedad autoinmunitaria mediada por células B es lupus.

30. Una composición según las reivindicaciones 1 ó 10, para su uso en un método para tratar un cáncer mediado por células B.

45

31. Una composición según la reivindicación 30, en la que dicho cáncer mediado por células B es un linfoma de células B.

50

55

60

65

FIG. 1

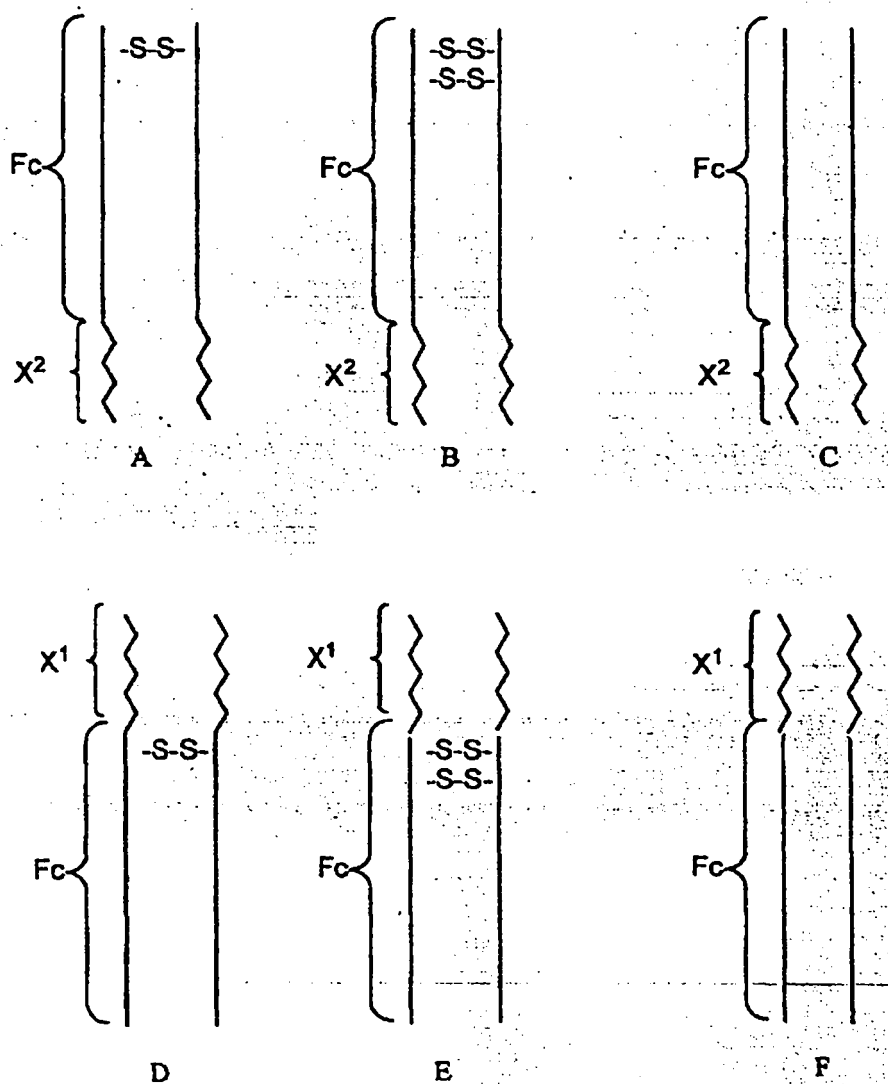
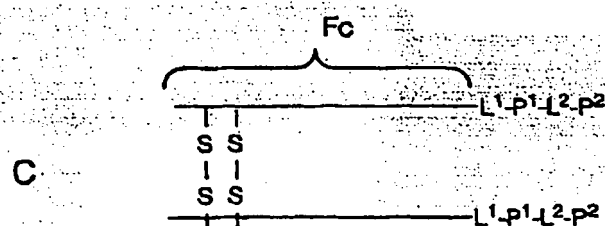
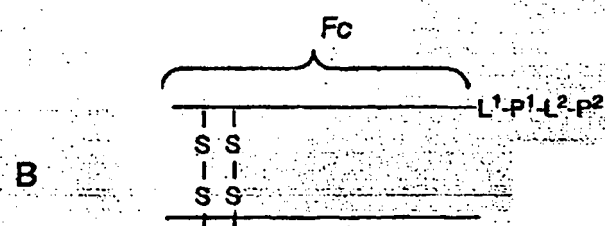
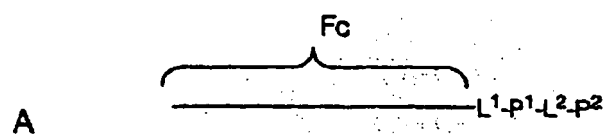


FIG. 2



50

FIG. 4B

3) AGP3-8-4-a

NdeI
|
TATGGTTCGGTTCGTGACCTGCTGACTAAACACTGTTTCGAAGCTGGTGGAGGCGGT
1 -----+-----+-----+-----+-----+ 60
ACCAAGGCAAGACACTGGACGACTGATTTGTGACAAAGCTTCGACCACCTCCGCCA

a M V P F C D L L T K H C F E A G G G G -

Sall
|
GGGG
61 ----- 69
CCCCAGCT

a G V D -

4) AGP3-12-4-a

6 de noviembre, 2000, 12:53

NdeI
|
TATGGGTTCTCGTTGTAATACAAATGGGACGTTCTGACTAAACAGTGTTCACCAC
1 -----+-----+-----+-----+-----+ 60
ACCCAAGAGCAACATTTATGTTTACCCTGCAAGACTGATTTGTCACAAAGGTGGTG

a M G S R C K Y K W D V L T K Q C F H H -

Sall
|
GGTGGAGGCGGTGGGG
61 -----+-----+ 81
CCACCTCCGCCACCCAGCT

a G G G G G V D -

FIG. 4C

5) AGP3-12-3-a

NdeI

TATGCTGCCGGGTTGTAAATGGGACCTGCTGATCAACAGTGGGTTGTGACCCGCTG

1. -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60

ACGACGGCCCAACATTTACCTGGACGACTAGTTTGTCACCCAAACACTGGGCGAC

a M L P G C K W D L L I K Q W V C D P L -

Salt

GGTGGAGGCGGTGGGG

61 -----+-----+----- 81

CCACCTCCGCCACCCCAGCT

a G G G G G V D -

6) AGP3-12-5-a

NdeI

TATGTCGCTGACTGTTACTTCGACATCCTGACTAAATCTGACGTTTGTA

1 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60

ACAGACGACTGACAATGAAGCTGTAGGACTGATTAGACTGCAACATGAAGAAGA

a M S A D C Y F D I L T K S D V C T S S

Salt

GGTGGAGGCGGTGGGG

61 -----+----- 81

CCACCTCCGCCACCCCAGCT

a G G G G G V D -

FIG. 4D

7) AGP3-12-8-a

NdeI

i

TATGTCTGACGACTGTATGTACGACCAGCTGACTCGTATGTTTCATCTGTTCTAACCTG

I -----+-----+-----+-----+-----+-----**60**

ACAGACTGCTGACATACATGCTGGTCGACTGAGCATACAAGTAGACAAGATTGGAC

A M S D D C M Y D Q L T R M F I C S N L -

Sali

1

GGTGGAGGCGGTGGGG

61 -----+-----+----- 81

CCACCTCGCCACCCAGCT

8 G G G G G V D -

8)-AGP3-12-9-a-

NdeI

1

TATGGACCTGAAGTGTAAATACGACGAACTGACTTACAAAGAATGGTGTCTAGTTCAAC

1. -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60

ACCTGGACTTGACATTTATGCTGCTTGACTGAATGTTTCTTACCACAGTCAAGTTG

a M D L N C K Y D B L T Y K E W C Q F N -

Sali

1

GGTGGAGGC GGTGGGG

61. -----+-----+ 81

CCACCTCCGCCACCCAGCT

a G . G . G . G . G . V . D . -

FIG. 4E

9) AGP3-12-10-a

NdeI

1

TATGTTCCACGACTGTAAATACGACCTGCTGACTCGTCAGATGGTPTGTACGGPCTG

1 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60

ACAAGGTGCTGACATTTATGCTGGACGACTGAGCAGTCTACCAAACAGTGCCAGAC

a M F H D C K Y D L L T R Q M V C H G L

Sali

I

GGTGGAGGCGGTGGGG

61 -----+----- 81

CCACCTCCGCCACCCCAGCT

A G G G G V D -

10) AGP3-12-11-a

NdeI

1

TATGCGTAACCACTGTTTCTGGGACCACCTGCTGAAACAGGACATCTGTCCGTCTCCG

1 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60

ACGCATTGGTGACAAAGACCCCTGGTGGACGACTTTGTCTGTAGACAGGCAGAGGC

M R N H C F W D H L L K Q D I C P S P

Salt

1

GGTGGAGGCGGTGGGG

61 -----+----- 81

CCACCTCCGCCACCCAGCT

a G G G G G V D

NdeI
|
TATGGCTAACCAGTGTTGGTGGGACTCTCTGCTGAACAAAAACGTTTGTGAATTCTTC
1 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----60
ACCGATTGGTCACAACCACCCTGAGAGACGACTTTTTTTTGCAAACACTTAAGAAG

a M A N Q C W W D S L L K K N V C E F F -

```

      NdeI
      |
1  TATGTTCCACGACTGCAAATGGGACCTGCTGACCAAACAGTGGGTTTGCCACGGTCTG 60
  -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
a  gtATACAAGGTGCTGACGTTTACCCCTGGACGACTGGTTTGTCAACCCAAACGGTGCCAGAC
      M F H D C K W D L L T K Q W V C H G L -

      SalI
      |
61 GGTCGAGGCGGTGGGG 81
  -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
a  CCACCTCCGCCACCCAGCT
      G G G G G V D -

```


FIG. 5A

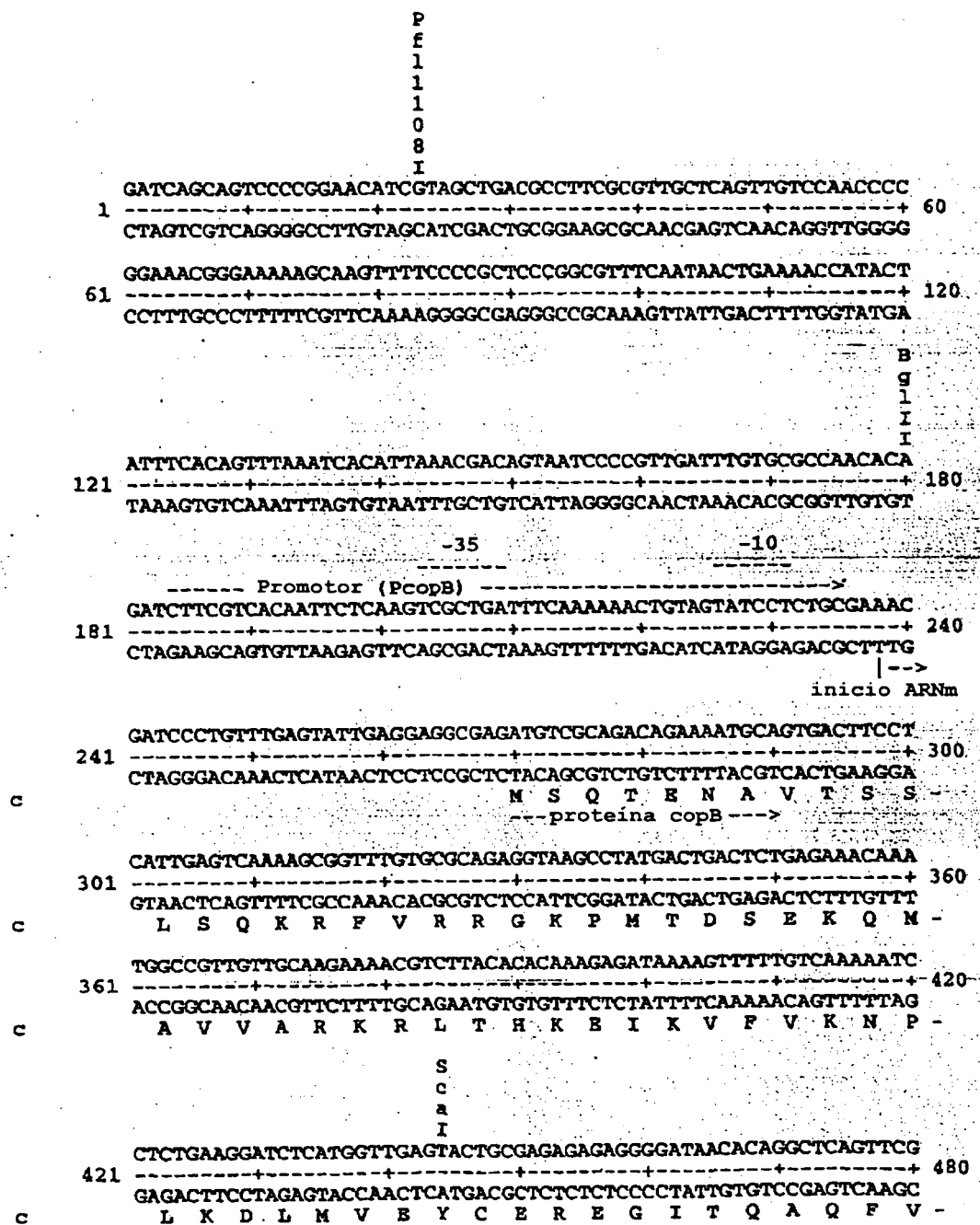




FIG. 5C

B
s
t
B
I

961 TCGCCATTTCATGTGGCGCACGCCCGTTCCGGTGATCTGCGTCGCCGTATGCCACCACTGC
-----+-----+-----+-----+-----+ 1020
AGCGGTAAGTACACCGCTGCGGGCAAGCGCACTAGACGCAGCGGCATACGGTGGTCACG
c A I H V A H A R S R D L R R R M P P V L -

1021 TGGCTCGTCGGGCTATTGATGCGCTCTTGCAGGGGCTGTGTTTCCACTATGACCCGCTGG
-----+-----+-----+-----+-----+ 1080
ACGCAGCAGCCCGATAACTACGCGAGAACGTCCCGACACAAAGGTGATACTGGGCGACC
c R R R A I D A L L Q G L C F H Y D P L A -

1081 CCAACCGCGTCCAGTGCTCCATCACCACGCTGGCCATTGAGTGCGGACTGGCGACGGAGT
-----+-----+-----+-----+-----+ 1140
GGTTGGCGCAGGTCACGAGGTAGTGGTGCGACCGGTAACACGCGCTGACCGCTGCCTCA
c N R V Q C S I T T L A I E C G L A T E S -

A
c
s
t
B
I

1141 CTGCTGCCGGAAACTCTCCATCACCCGTGCCACCCGTGCCCTGACGTTCTGTTCAGAGC
-----+-----+-----+-----+-----+ 1200
GACGACGGCCTTTTGAAGGTAGTGGGCACGGTGGGCACGGGACTGCAAGGACAGTCTCG
c A A G K L S I T R A T R A L T F L S E L -

1201 TGGGACTGATTACCTACCAGACGGAATATGACCCGCTTATCGGGTGCTACATTCCGACCG
-----+-----+-----+-----+-----+ 1260
ACCCTGACTAATGGATGGTCTGCCTTATACTGGGCGAATAGCCCACGATGTAAGGCTGGC
c G L I T Y Q T E Y D P L I G C Y I P T D -

1261 ATATCACGTTACATCTGCACGTGTTTGTCTGCCCTCGATGTATCAGAGGAGGCGAGTGGCCG
-----+-----+-----+-----+-----+ 1320
TATAGTGCAAGTGTAGACGTGACAAACGACGGGAGCTACATAGTCTCTCTCCGTCACCGGC
c I T F T S A L P A A L D V S E E A V A A -

1321 CCGCGCGCCGCGACCCGTGTGGTATGGGAAAACAAACACGCAAAAAGCAGGGGCTGGATA
-----+-----+-----+-----+-----+ 1380
GGCGCGCGGCGTCGGGCACACCATACCCCTTTGTTTGTGCGTTTTCGTCCCCGACCTAT
c A R R S R V V W E N K Q R K K Q G L D T -

1381 CCCTGGGCATGGATGAAGTGTATAGCGAAAGCCTGGCGTTTGTTCGTGAGCGTTTTCGCA
-----+-----+-----+-----+-----+ 1440
GGGACCCGTACCTACTTGAATATCGCTTTCGGACCGCAAAACAAGCACTCGCAAAAGCGT
c L G M D E L I A K A W R F V R E R F R S -

A
f
l
I
I

1441 GTTATCAGACAGAGCTTAAGTCCCGTGGAATAAAGCGTGCCCGTGCGCGTCTGTATGCGG
-----+-----+-----+-----+-----+ 1500
CAATAGTCTGTCTCGAATTCAGGGCACCTTATTTCGCACGGGCACGCGCAGCACTACGCC
c Y Q T B L K S R G I K R A R A R R D A D -

FIG. 5D

```

ACAGGGAACGTCAGGATATTGTCACCCTGGTGAACGGCAGCTGACGCGCGAAATCGCGG
1501 -----+-----+-----+-----+-----+ 1560
TGTCCTTGCAGTCCATATAACAGTGGGACCACTTTGCCGTCGACTGCGCGCTTTAGCGCC
c R E R Q D I V T L V K R Q L T R E I A E -

AAGGGCGCTTCACTGCCAATCGTGAGGCGGTAAAACGCGAAGTTGAGCGTCGTGTGAAGG
1561 -----+-----+-----+-----+-----+ 1620
TTCCCGCGAAGTGACGGTTAGCACTCCGCCATTTTGGCGTTCAACTCGCAGCACACTTCC
c G R F T A N R E A V K R E V E R R V K E -

AGCGCATGATTCTGTACGTAACCGTAATTACAGCCGGCTGGCCACAGCTTCCCCCTGAA
1621 -----+-----+-----+-----+-----+ 1680
TCGCGTACTAAGACAGTGCATTGGCATTAAATGTGCGCCGACCGGTGTGGAAGGGGACTT
c R M I L S R N R N Y S R L A T A S P *

AGTGACCTCCTCTGAATAATCCGGCCTGCGCCGGAGGCTTCGCGACGTCTGAAGCCCGAC
1681 -----+-----+-----+-----+-----+ 1740
TCACTGGAGGAGACTTATTAGGCCGGACGCGGCCCTCCGAAGGCGTGCAGACTTCGGGCTG

P
f
l
M
I

AGCGCACAAAAATCAGCACCATACAAAAACAACCTCATTCAGCTTCTGGTGCA
1741 -----+-----+-----+-----+-----+ 1800
TCGCGTGTTTTGTAGTCGTGGTGTATGTTTGTGGAGTAGTAGGTGGAAGACCACGT

TCCGCCCCCCCCCTGTTTTCGATACAAACACGCCCTCACAGACGGGGAAATTTTGCTTATCC
1801 -----+-----+-----+-----+-----+ 1860
AGGCCGGGGGGACAAAAGCTATGTTTGTGCGGAGTGTCTGCCCTTAAAAACGAATAGG

|----- ori -----
ACATTAACTGCAAGGGACTTCCCCATAAGGTTACAACCGTTCATGTCATAAAGCGCCAT
1861 -----+-----+-----+-----+-----+ 1920
TGTAATTTGACGTTCCTGAAGGGGTATTCCAATGTTGGCAAGTACAGTATTTTCGCGGTA

----- ori -----
CCGCCAGCGTTACAGGGTGCAATGTATCTTTTAAACACCTGTTTATATCTCTTTAAACT
1921 -----+-----+-----+-----+-----+ 1980
GGCGGTGCGCAATGTCCACGTTACATAGAAAATTTGTGGACAAATATAGAGGAAATTTGA

|
ACTTAATTACATTCATTTAAAAAGAAAACCTATTCACCTGCCTGTCCTTGGACAGACAGAT
1981 -----+-----+-----+-----+-----+ 2040
TGAATTAATGTAAGTAAATTTTCTTTTGGATAAGTGACGGACAGGAACCTGTCTGTCTA

ATGCACCTCCCACCGCAAGCGGCGGGCCCCCTACCGGAGCGCTTTAGTTACAACACTCAG
2041 -----+-----+-----+-----+-----+ 2100
TACGTGGAGGGTGGCGTTCCGCCCGGGGATGGCCTCGGCGAAATCAATGTTGTGAGTC
a M H L P P Q A A G P Y R S R F S Y N T Q -
---proteina repA4--->

ACACAACCACCAGAAAAACCCCGTCCAGCGCAGAACTGAAACCACAAAGCCCTCCCTC
2101 -----+-----+-----+-----+-----+ 2160
TGTGTTGGTGGTCTTTTGGGGCCAGGTGCGCTTTGACTTTGGTGTTCGGGGAGGGAG
a T Q P P E K P R S S A E L K P Q S P S L -

ATAACTGAAAAGCGGCCCCGCCCGGTCCGAAGGGCCGAACAGAGTCGCTTTTAATTAT
2161 -----+-----+-----+-----+-----+ 2220
TATTGACTTTTCGCCGGGGCGGGCCAGGCTTCCGGCCTTGTCTCAGCGAAAATTAATA
a I T E K R P R P G P K G R N R V A F N Y -

```

FIG. 5E

2221 GAATGTTGTAAC TACTTCATCATCGCTGTCAGTCTTCTCGCTGGAAGTTCTCAGTACACG 2280
 CTTACAACATTGATGAAGTAGTAGCGACAGTCAGAAGAGCGACCTTCAAGAGTCATGTGC
 E C C N Y F I I A V S L L A G S S Q Y T -
 a
 BS
 gf
 li
 II
 /
 2281 CTCGTAAGCGGCCCTGACGGCCCGCTAACGCGGAGATACGCCCCGACTTCGGGTAAACCC 2340
 GAGCATTGCGCGGGACTGCGGGGCGATTGCGCCTCTATGCGGGGCTGAAGCCCATTTGGG
 L V S G P D G P L T R R Y A P T S G K P -
 a
 2341 TCGTCGGGACCACTCCGACCGCGCACAGAAGCTCTCTCATGGCTGAAAGCGGGTATGGTC 2400
 AGCAGCCCTGGTGAGGCTGGCGCGTGTCTTCGAGAGAGTACCGACTTTCGCCCATACCAG
 S S G P L R P R T E A L S W L K A G M V -
 a
 2401 TGGCAGGGCTGGGGATGGGTAAGGTGAAATCTATCAATCAGTACCGGCTTACGCCGGGCT 2460
 ACCGTCCCGACCCCTACCCATTCCACTTTAGATAGTTAGTCATGGCCGAATGCGGCCCCGA
 W Q G W G W V R *
 a
 B
 S
 t
 E
 I
 I
 2461 TCGGCGGTTTTACTCCTGTTTTATATATGAAACAACAGGTACCGCCTTCCATGCCGCTG 2520
 AGCCGCCAAAATGAGGACAAAGTATATACTTTGTTGTCCAGTGGCGGAAGGTACGGCGAC
 B
 S
 P
 L
 U
 l
 l
 I
 2521 ATCGGCGATATCCTGGTAACGATATCTGAATTGTTATACATGTGTATATACGTGGTAATG 2580
 TACGCCGTATAGGACCATTGCTATAGACTTAACAATATGTACACATATATGCACCATTAC
 ACAAAAATAGGACAAGTTAAAAATTTACAGGCGATGCAATGATTCAAACACGTAATCAAT
 2581 TGTTTTTATCCTGTTCAATTTTAAATGTCCGCTACGTTACTAAGTTTGTGCATTAGTTA 2640
 ATCGGGGGTGGGCGAAGAACTCCAGCATGAGATCCCCGCGCTGGAGGATCATCCAGCCGG
 2641 TAGCCCCACCCGCTTCTTGAGGTCTGACTCTAGGGGCGCGACCTCCTAGTAGGTCCGCC 2700
 CGTCCCGGAAAACGATTCCGAAGCCCAACCTTTCATAGAAGGCGGCGGTGGAATCGAAAT
 2701 GCAGGGCCTTTTGCTAAGGCTTCGGGTTGGAAAGTATCTCCGCCGCCACCTTAGCTTTA 2760

FIG. 5F

N
S
P
V

B
P
I

```

2761 CTCGTGATGGCAGGTTGGGCGTCGCTTGGTGGTTCATTTCGAACCCAGAGTCCCGCTCA
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
GAGCACTACCGTCCAACCCGACGCGAACCAGCCAGTAAAGCTTGGGGTCTCAGGGCGAGT
2820

GAAGAACTCGTCAAGAAGGCGATAGAAGGCGATGCGCTGCGAATCGGGAGCGGCGATACC
2821 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
CTTCTTGAGCAGTTCTTCCGCTATCTTCCGCTACGCGACGCTTAGCCCTCGCCGCTATGG
f * F F E D L L R Y F A I R Q S D P A A I G -
    <--- proteina APHII [gen de resistencia a kanamicina]

GTAAAGCACGAGGAAGCGGTCAGCCCATTCGCCGCCAAGCTCTTCAGCAATATCACGGGT
2881 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
CATTCGTCGCTCCTTCGCCAGTCGGGTAAAGCGGCGGTCGAGAAGTCGTTATAGTGCCCA
f Y L V L F R D A W E G G L E E A I D R T -

AGCCAAAGCTATGTCCTGATAGCGGTCCGCCACACCCAGCCGGCCACAGTCGATGAATCC
2941 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
TCGGTTCGCATACAGGACTATCGCCAGGCGGTGTGGTTCGGCCGGTGTCACTACTTAGG
f A L A I D Q Y R D A V G L R G C D I F G -

AGAAAAGCGGCCATTTTCCACCATGATATTCGGCAAGCAGGCATCGCCATGAGTCACGAC
3001 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
TCMTTCGCCCGGTAAAAGGTGGTACTATAAGCCGTTCTCGTCGTCGTCGTCGTCGTCG
f S F R G N E V M I N P L C A D G H T V V -

GAGATCCTCGCCGTCGGGTCGCGCGCTTGAGCCTGGCGAACAGTTCGGCTGGCGCGAG
3061 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
CTCTAGGAGCGGCAGCCCGTACGCGCGGAACCTCGGACCGCTTGTCAAGCCGACCGGCTC
f L D E G D P M R A K L R A F L E A P A L -

CCCCTGATGCTCTTCGTCCAGATCATCTGATCGACAAGACCGGCTTCCATCCGAGTACG
3121 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
GGGGACTACGAGAAGCAGGTCTAGTAGGACTAGCTGTCTGGCCGAAGGTAGGCTCATGC
f G Q H E E D L D D Q D V L G A E M R T R -

TGCTCGCTCGATGCGATGTTTCGCTTGGTGGTGAATGGGCAGGTAGCCGGATCAAGCGT
3181 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
ACGAGCGAGCTACGCTACAAAGCGAACCACAGCTTACCCGTCCTATCGGCCTAGTTCGCA
f A R E I R H K A Q H D F P C T A P D L T -

ATGCAGCCGCGCATTCATCAGCCATGATGGATACCTTCTCGGCAGGAGCAAGGTGAGA
3241 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
TACGTCGGCGGCGTAACGTAGTCGGTACTACCTATGAAGAGCCGTCCTCGTTCCTACTCT
f H L R R M A D A M I S V K E A P A L H S -

TGACAGGAGATCCTGCCCGGCACTTCGCCCAATAGCAGCCAGTCCCTTCCCGCTTCAGT
3301 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
ACTGTCTCTAGGACGGGGCGTGAAGCGGTTATCGTCGGTCAGGGAAGGGCGAAGTCA
f S L L D Q G P V E G L L L W D R G A E T -

GACAACGTCGAGCACAGCTGCGCAAGGAACGCCGTCGTGGCCAGCCACGATAGCCGCGC
3361 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
CTGTTGCAGCTCGTGTGACGCGTTCCTTGCGGGCAGCACCGGTCCGTGCTATCGGCGCG
f V V D L V A A C P V G T T A L W S L R A -

TGCCTCGTCTGCAATTCATTACAGACACCGGACAGGTGGTCTTGACAAAAAGAACCGG
3421 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
ACGGAGCAGGACGTTAAGTAAGTCTGTGGCTGTCCAGCCAGAAGTGTTCCTTGGCC

```

FIG. 5G

```

f      A E D Q L E N L V G S L D T K V F L V P -
      GCGCCCCCTGCGCTGACAGCCGGAACACGGCGGCATCAGAGCAGCCGATTGTCTGTTGTGC
3481 -----+-----+-----+-----+-----+ 3540
      CGCGGGGACGCGACTGTTCGGCCTTGTGCGCCGTAGTCTCGTCGGCTAACAGACAACACG
f      R G Q A S L R F V A A D S C G I T Q Q A -
                                     E
                                     a
                                     g
                                     I
      CCAGTCATAGCCGAATAGCCTCTCCACCCAAGCGGCCGAGAACCTGCGTGCAATCCATC
3541 -----+-----+-----+-----+-----+ 3600
      GGTCAAGTATCGGCTTATCGGAGAGGTGGGTTCCCGGCCCTCTGGACGCACGTTAGGTAG
f      W D Y G F L R E V W A A P S G A H L G D -
      TTGTTCAATCATGCGAAACGATCCTCATCCTGTCTCTTGATCTGATCTTGATCCCTGCG
3601 -----+-----+-----+-----+-----+ 3660
      AACAAAGTTAGTACGCTTTGCTAGGAGTAGGACAGAGAACTAGACTAGAACTAGGGGACGC
f      Q E I M
      <--- Proteina APHII (resistencia a kanamicina)
                                     <--- ARNm APHII ---|
                                     -10-
      CCATCAGATCCTTGGCGGCAAGAAAGCCATCCAGTTTACTTTGCAGGGCTTCCCAACCTT
3661 -----+-----+-----+-----+-----+ 3720
      GGTAGTCTAGGAACCGCCGTCTTTTCGGTAGGTCAAATGAAACGTCCCGAAGGTTGGAA
                                     -35-
      <----- Promotor (APHII) -----
      ACCAGAGGGCGCCCCAGCTGGCAATTCCGGTTTCGCTTGCTGTCCATAAAACCGCCAGTC
3721 -----+-----+-----+-----+-----+ 3780
      TGGTCTCCCGCGGGGTCGACCGTTAAGGCCAAGCGAACGACAGGTATTTTGGCGGGTCAG
      TAGCTATCGCCATGTAAGCCCACTGCAAGCTACCTGCTTTCTCTTTGCGGCTTTCGTTTTC
3781 -----+-----+-----+-----+-----+ 3840
      ATCGATAGCGGTACATTCCGGGTGACGTTTCGATGGACGAAAGAGAAACGCGAACGCAAAAG
      CCTTGTCAGATAGCCCACTAGCTGACATTCATCCGGGTGAGCACCCTTCTGCGGACT
3841 -----+-----+-----+-----+-----+ 3900
      GGAACAGGTCTATCGGGTCATCGACTGTAAGTAGGCCCCAGTCGTGGCAAAGACGCTTGA
      GGCTTTCTACGTGTTCCGCTTCCTTTAGCAGCCCTTGGCCCTGAGTGCTTGGCGCAGCG
3901 -----+-----+-----+-----+-----+ 3960
      CCGAAAGATGCACAAGGCGAAGGAAATCGTCGGGAACGCGGACTCACGAACGCCGTCGC
      |----- par locus -----
      TGAAGCTACATATATGTGATCCGGGCAATCGCTGAATATTCTTTGTCTCCGACCATC
3961 -----+-----+-----+-----+-----+ 4020
      ACTTCGATGTATATACACTAGGCCGTTTAGCGACTTATAAGGAAAACAGAGGCTGGTAG
                                     B
                                     c
                                     g
                                     I
      <----- par locus -----
      AGGCACCTGAGTCGCTGTCTTTTCGTGACATTTCAGTTCGCTGCGCTCACGGCTCTGGCA
4021 -----+-----+-----+-----+-----+ 4080
      TCCGTGGACTCAGCGACAGAAAAAGCACTGTAAGTCAAGCGACGCGAGTGCCGAGACCGT
      ----- par locus -----

```

FIG. 5H

```

4081 GTGAATGGGGTAAATGGCACTACAGGCGCCTTTATGGATTTCATGCAAGGAACTACCC
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4140
CACTTACCCCCATTTACCGTGATGTCCGCGGAAAATACCTAAGTACGTTCCCTTTGATGGG

----- par locus -----
4141 ATAATACAAGAAAAGCCCGTCACGGGCTTCTCAGGGCGTTTATGGCGGGTCTGCTATGT
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4200
TATTATGTTCTTTTCGGGCAGTGCCCGAAGAGTCCCGCAAAATACCGCCCAGACGATACA

----- par locus -----
4201 GGTGCTATCTGACTTTTGTGCTGTTTCTGAGTTCCTGCCCCTCTGATTTTCCAGTCTGACCA
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4260
CCACGATAGACTGAAAAACGACAAGTCGTCAAGGACGGGAGACTAAAAGGTCAGACTGGT

----- par locus -----
4261 CTTCCGATTATCCCGTGACAGGTCATTTCAGACTGGCTAATGCACCCAGTAAGGCAGCGGT
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4320
GAAGCCTAATAGGGCACTGTCCAGTAAGTCTGACCGATTACGTGGGTTCATTCCGTCGCCA

                                     N      B
                                     S      S
                                     i      a
                                     I      I
4321 ATCATCAACAGGCTTACCGTCTTACTGTGGAAGACGTGCGTAACGTATGCATGGTCTCC
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4380
TAGTAGTTGTCCGAATGGGCAGAATGACAGCTTCTGCACGCATTGCATACGTACCAGAGG

----- horquilla T1 -----
4381 CCATCGAGAGTAGGGAAGTCCAGGCATCAAATAAAACGAAAGGCTCAGTCGAAAGACT
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4440
GGTACGCTCTCATCCCTTGACGGTCCGTAGTTTATTTTGCTTTCCGAGTCAGCTTTCTGA

-----|-----
4441 GGGCCTTTTCGTTTATCTGTTGTTTGTGCGTGAACGCTCTCCTGAGTAGGACAAATCCGC
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4500
CCCGGAAAGCAAAATAGACAACAAACAGCCACTTGCGAGAGGACTCATCCTGTTTAGGCG
-- fin T1 -->|

P
S
P
l
4
0
6
I

4501 CGGGAGCGGATTTGAACGTTGCGAAGCAACGGCCCCGGAGGGTGGCGGGCAGGACGCCCGC
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4560
GCCCTCGCCTAAACTTGCAACGCTTCGTTGCCGGGCTCCACCGCCCGTCTGCGGGCG

----- horquilla T2 -----
4561 CATAAACTGCCAGGCATCAAATTAAGCAGAAAGCCATCCTGACGGATGGCCTTTTTCGCT
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4620
GTATTGACGGTCCGTAGTTTAAATTCGTCTTCCGGTAGGACTGCCTACCGGAAAAACGCA
----- fin T2 ---->|

```


FIG. 5I

A
a
t
I
I

4621 TTCTACAAACTCTTTGTTTATTTTCTAAATACATTCAAATATGGACGTCGTACTTAAC 4680
AAGATGTTTGAGAAAACAAATAAAAAGATTTATGTAAGTTTATACCTGCAGCATGAATTG *

4681 TTTTAAAGTATGGCAATCAATTGCTCCTGTTAAAATTGCTTTAGAAATACTTTGGCAGC 4740
AAAATTTTCATACCCGTTAGTTAACGAGGACAATTTTAACGAAATCTTTATGAAACCGTCG
d * S K F Y P C D I A G T L I A K S I S Q C -
|<---proteina luxR---

4741 GGTTTGTGTATTGAGTTTCATTTCGCGCATTTGGTTAAATGGAAAGTGACCGTCGCTTAC 4800
CCAAACAACATAACTCAAAGTAAACGCGTAACCAATTTACCTTTCACGTCGACGCGAATG
d R N T T N L K M Q A N T L H F T V T R K -

4801 TACAGCCTAATATTTTGAATAATCCAAGAGCTTTTTCCTTCGCATGCCACGCTAAAC 4860
ATGTCGGATTATAAAAACCTTTATAGGGTTCGAAAAAGGAAGCGTACGGGTGCGATTG
d S C G L I K S I D W S S K G E C A W A L -

4861 ATTCTTTTCTCTTTTGGTTAAATCGTTGTTGATTTATTATTGCTATATTTATTTTC 4920
TAAGAAAAAGAGAAAACCAATTTAGCAACAACCTAAATAATAAACGATATAAATAAAAAG
d C E K E R K T L D N N S K N N A I N I K -

4921 GATAATTATCAACTAGAGAAGGAACAATTAATGGTATGTTACACGCATGTAAAAATA 4980
CTATTAATAGTTGATCTCTTCCCTGTTAATTACCATACAAGTATGTGCGTACATTTTAT
d R Y N D V L S P V I L P I N M C A H L F -

B
s
m
I

4981 AACTATCTATATAGTTGTCTTTCTCTGAATGTGCAAACTAAGCATTCCGAAGCCATTAT 5040
TTGATAGATATATCAACAGAAAGAGACTTACACGTTTTGATTGTAAGGCTTCGGTAATA
d L S D I Y N D K E S H A F S L M G F G N -

5041 TAGCAGTATGAATAGGGAACTAAACCCAGTGATAAGACCTGATGATTTTCGCTTCTTTAA 5100
ATCGTCATACCTTATCCCTTTGATTTGGGTCACTATTCTGGACTACTAAAGCGAAGAAAT
d N A T H I P F S F G T I L G S S K A E K -

5101 TTACATTTGGAGATTTTTTATTTACAGCATTGTTTTCAAATATATTCCAATTAATCGGTG 5160
AATGTAAACCTCTAAAAAATAAATGTCGTAACAAAAGTTTATATAAGGTTAATTAGCCAC
d I V N P S K K N V A N N E F I N W N I P -

5161 AATGATTGGAGTTAGAATAATCTACTATAGGATCATATTTTATTAATTAGCGTCATCAT 5220
TTACTAACCTCAATCTTATAGATGATATCCTAGTATAAATAATTTAATCGCAGTAGTA
d S H N S N S Y D V I P D Y K I L N A D D -

FIG. 5j

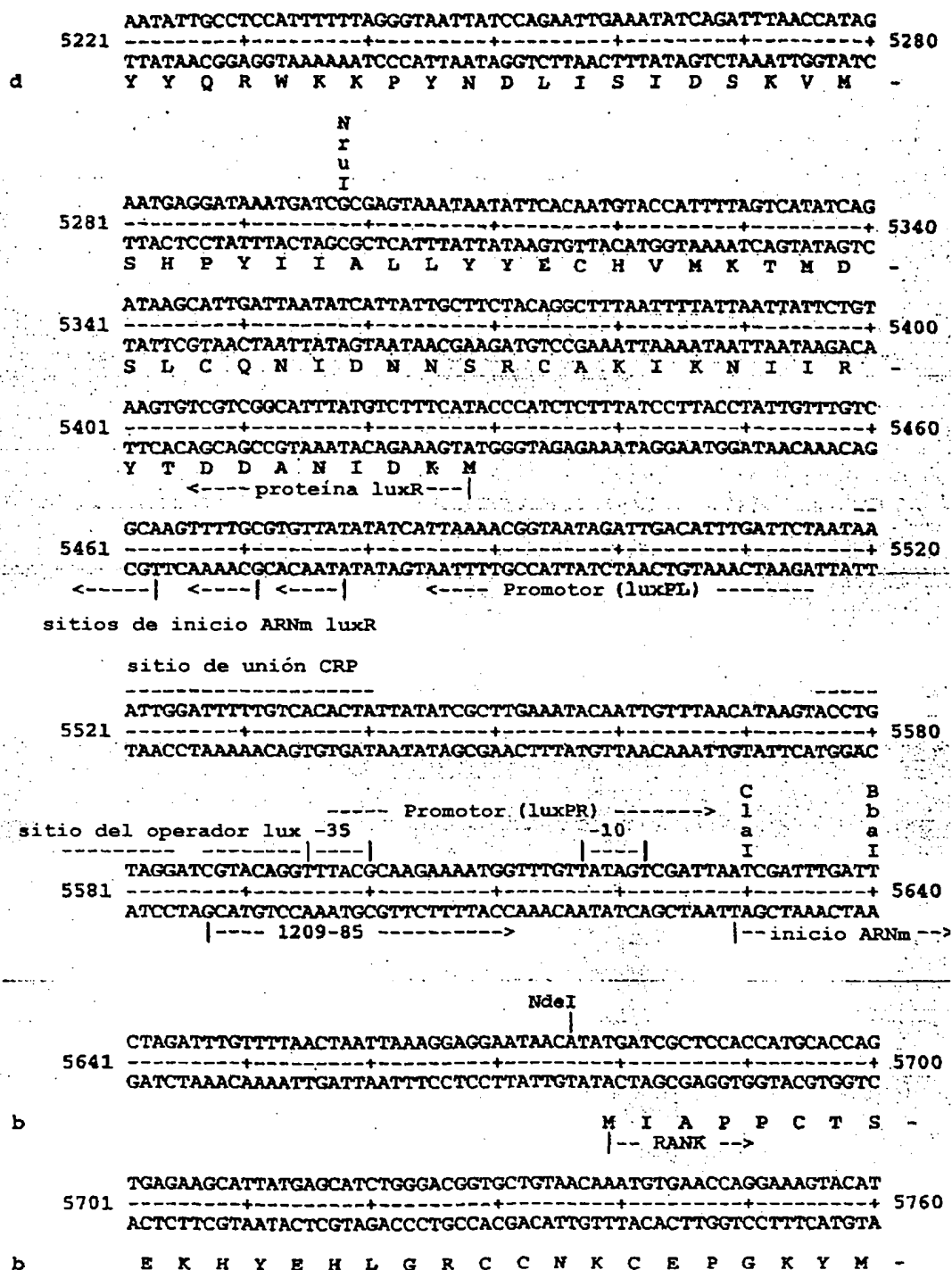


FIG. 5K

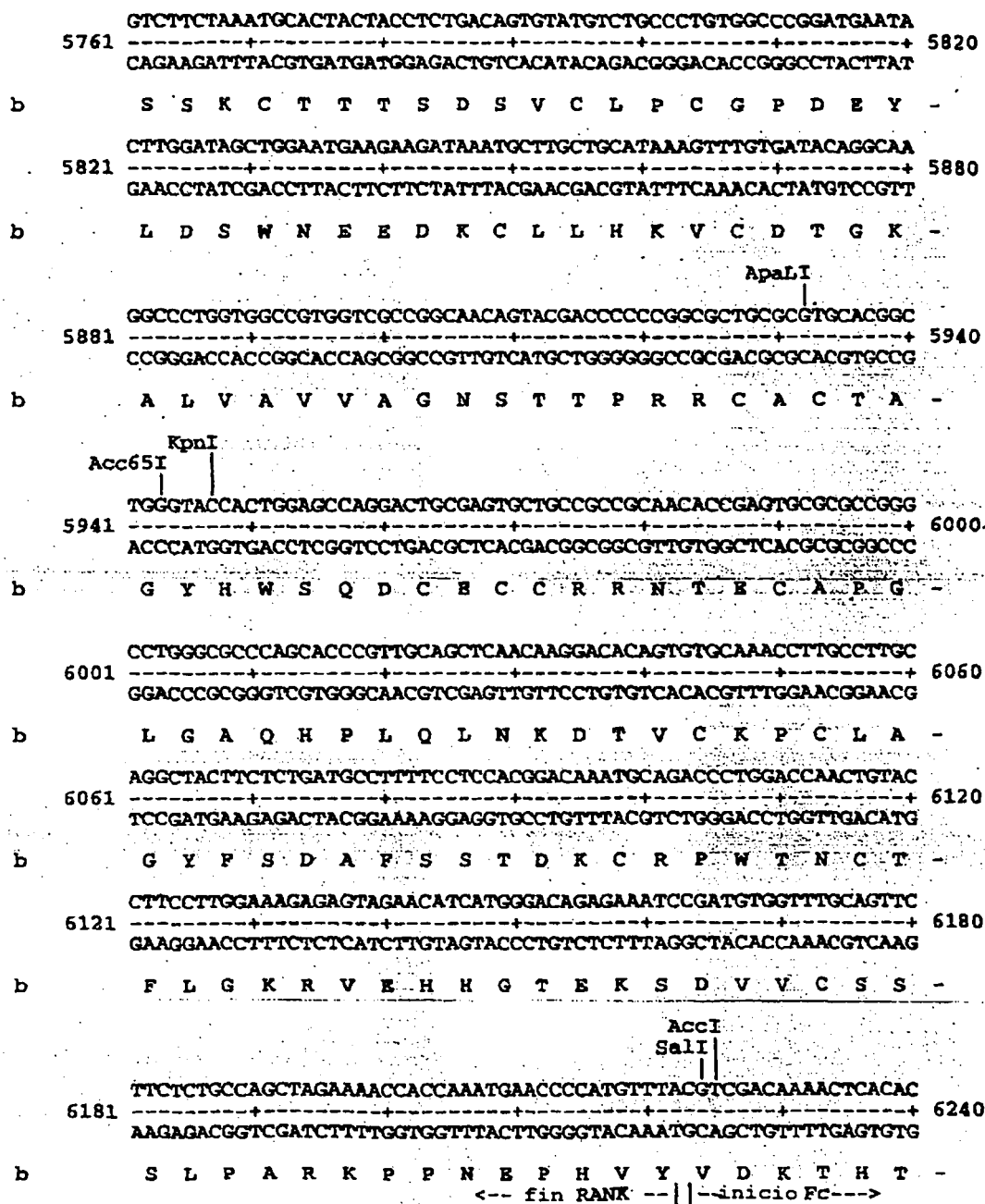


FIG. 3M

[illegible]

FIG. 6A

{extremo pegajoso Δ_hII} 5' OCGTAACGTATGCATGGTCTCC-
 (posición n° 4358 en pANG21) 3' TCCACGCATTGCATACGTACCAGAGG-

-CCATGCGAGAGTAGGGAACTGCCAGGCCATCAAAATAAAACGAAAGGCTCAGTCGAAAGACT-
 -GGTACGCTCTCATCCCTTGACGGTCCGTAATTTATTTTGGCTTTCCGAGTCAGCTTTCTGA-
 -GGGCTTTTCGTTTATCTGTTGTTGTGCGGTGACGCTCTCCTGAGTAGGACAAATCCGC-
 -CCCGGAAAGCAAAATAGACAACAAACAGCCACTTCCGAGAGGACTCATCTGTTTAGGGG-
 -CGGAGCGGATTGAACGTTGCCGAAGCAACGGCCCGGAGGGTGGCGGGCAGGACGCCCTGC-
 -GCCCTCGCTAAACTTGCACGCTTCGTTGCCGGGCTCCACCGCCCGTCTCTGGGGCG-
 -CATAACTGCCAGGCATCAAAATTAAGCAGAAAGCCATCTGACGGATGGCCCTTTTTCGCT-
 -GTATTTGACGGTCCGTAGTTTAAATTCGCTCTCCGTAAGGACTGCCACCGGAAACGCA-

Δ_hII

-TTCTACAAACTCTTTTGTATTATTTTCTAAATACATTCAAAATATGGACGTCGTACTTAAAC-
 -AAGATGTTTGAGAAACAAATAAAAGATTATGTAAGTTTATACCTCCAGCATGAATTG-
 -TTTTAAAGTATGGCAATCAATTGCTCCTGTTAAATTTGCTTTAGAAATACCTTTGGCAGC-
 -AAAATTCATACCCGTTAGTTAAACGAGGCAATTTTAAAGAAATCTTTATGAACCGTTCG-
 -GGTTTGTGTTATTCAGTTTCATTTCGCGCATTTGTTAAATGGAAAGTGACCGTCCGCTTAC-
 -CCAAACACATAACTCAAAGTAAACGGTAAACCAATTTACCTTTCACTGGCAGCGGAATG-
 -TACAGCCTAATATTTTTGAAATATCCCAAGAGCTTTTCTTCCATGCCACGCTAAAC-
 -ATGTCGGATTATAAAACCTTTATAGGGTTCTCGAAAAAGGAGCGTACGGGTGCCGATTG-
 -ATTCTTTTCTCTTTTGGTTAAATCGTTGTTTGAATTTATTTTCTATATTTATTTTTC-
 -TAAGAAAAGAGAAAACCAATTTAGCAACAACTAAATAATAACGATATAAATAAAAG-
 -GATAATTATCAACTAGAGAAGGAACAATTAAATGGTATGTTTCATACCGCATGTAAAAATA-
 -CTATTAATAGTTGATCTCTTCTTGTAAATACCATACAGTATGTGCGTACATTTTAT-
 -AACTATCTATATAGTTGCTTTCTCTGAAATGTGCAAACTAAGCATTCCGAAAGCCATTAT-
 -TTGATAGATATATCAACAGAAAGAGACTTACAGTTTGTATGTAAGGCTTCGGTAATA-
 -TAGCAGTATGAATAGGGAACTAAACCCAGTGATAAGACCTGATGATTTGCTTCTTTAA-
 -ATCGTCACTATTATCCCTTTGATTGGGTCACTATTCGGACTACTAAAGCGAAGAAATT-
 -TTACATTTGGAGATTTTTTATTTTACAGCATTTGTTTCAAAATATAATCCAAATTAATCGGTG-
 -AATGTAAACCTCTAAAAAATAAATGTGTAACAAAGTTTATATAAGGTTAATTAGCCAC-
 -AATGATTGGAGTTAGAAATAATCTACTATAGGATCATATTTTATTAAATTAGCGTCATCAT-
 -TTACTAACCTCAATCTTATTAGATGATATCTTAGTATAAAATAATTTAATCGCAGTAGTA-
 -AAZATTGCTCCATTTTATAGGTAATTTATCCAGAAATTGAAATATCAGATTAAACCATAG-
 -TTATAACGGAGGTAAAAAATCCCATTAATAGGTCTTAACTTTATAGTCTAAATTGGTATC-
 -AATGAGGATAAATGATCGGAGTAAATAATATTCACAAATGTACCATTTTATGTCATATCAG-
 -TTACTCCTATTTACTAGCGCTCATTTATTTAAGTGTACATGGTAAATCAGTATAGTC-
 -ATAAGCATTGATTAATATCATTATTCCTTCTACAGGCTTTAATTTTATTAAATATCTGT-
 -TATTCGTAACATAATTATAGTAATAACGAAGATGTCCGAAATTAATAAATAATAAGACA-
 -AAGTGTCTGCGCATTTATGCTTTTCATACCCATCTCTTTATCCTTACCTATTGTTGTC-
 -TTCACAGCAGCCGTAAATACAGAAAGTATGGGTAGAGAAATAGGAATGGATAACAAACAG-
 -GCAAGTTTTGCGGTTATATATCATTAAACCGTAATAGATTGACATTTGATTCATAATA-
 -CGTTCAAAACGCACAATATATAGTAATTTGCCATTATCTAACTGTAAACTAAGATTATT-

FIG. 6B

```

-ATGGGATTTTGTGTCACACTATTATATCGCTTGAAATACAATTGTTTAACATAAGTACCTG-
-TAACCTAAAAACAGTGTGATAATATAGCGAACTTTATGTTAACAAATTGTATTCATOGAC-

-TAGGATCGTACAGGTTTACGCAAGAAAATGGTTTGTATAGTCGATTAATCGATTTGATT-
-ATCCTAGCATGTCCAAATGCGTTCTTTTACCAACAATATCAGCTAATTAGCTAAACTAA-

-CTAGATTTGTTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGGTTAACGCGTTGGAATTCGA-
-GATCTAAACAAAATTGATTAATTTCCCTCTTATGTATACCAATTGCGCAACCTTAAGCT-

                                     SacII
-GCTCACTAGTGTGACCTOCAGGGTACCATGGAAGCTTACTCGAGGATCCGCGGAAAGAA-
-CGAGTGATCACAGCTOGACGTCCCATGGTACCTTCGAAATGAGCTCCTAGGCGCCTTTCTT-

-GAAGAAGAAGAAGAAAGCCGAAAGGAAGCTGAGTTGGCTGCTGCCACCGCTGAGCAATA-
-CTTCTTCTTCTTCTTTTCGGGCTTTCTTCGACTCAACCGACGACGGTGGCGACTCGTTAT-

-ACTAGCATAACCCCTTGGGGCTCTAAACGGGTCTTGAGGGGTTTTTTTGTCTGAAAGGAGG-
-TGATCGTATTGGGGAACCCCGGAGATTGCCAGAACTCCCCAAAAAACGACTTTCCTCC-

-AACCGCTCTTCACGCTCTTCACGC 3'      [extremo pegajoso SacII]
- TTGGCGAGAACTGCGAGAAGTG 5'      (posición n° 5904 en pAMG21)

```

FIG. 7

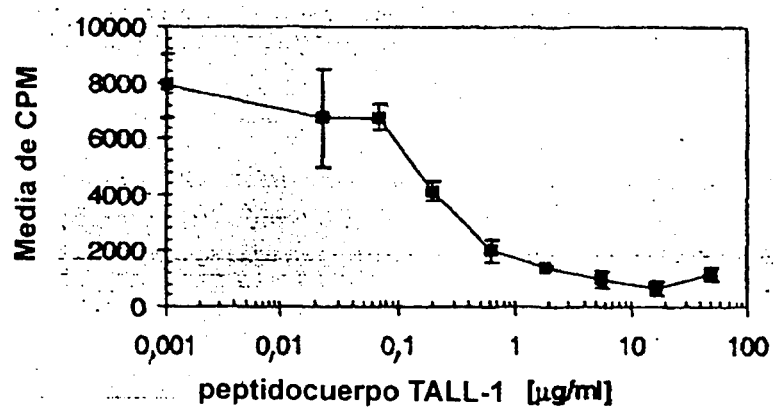


FIG. 8

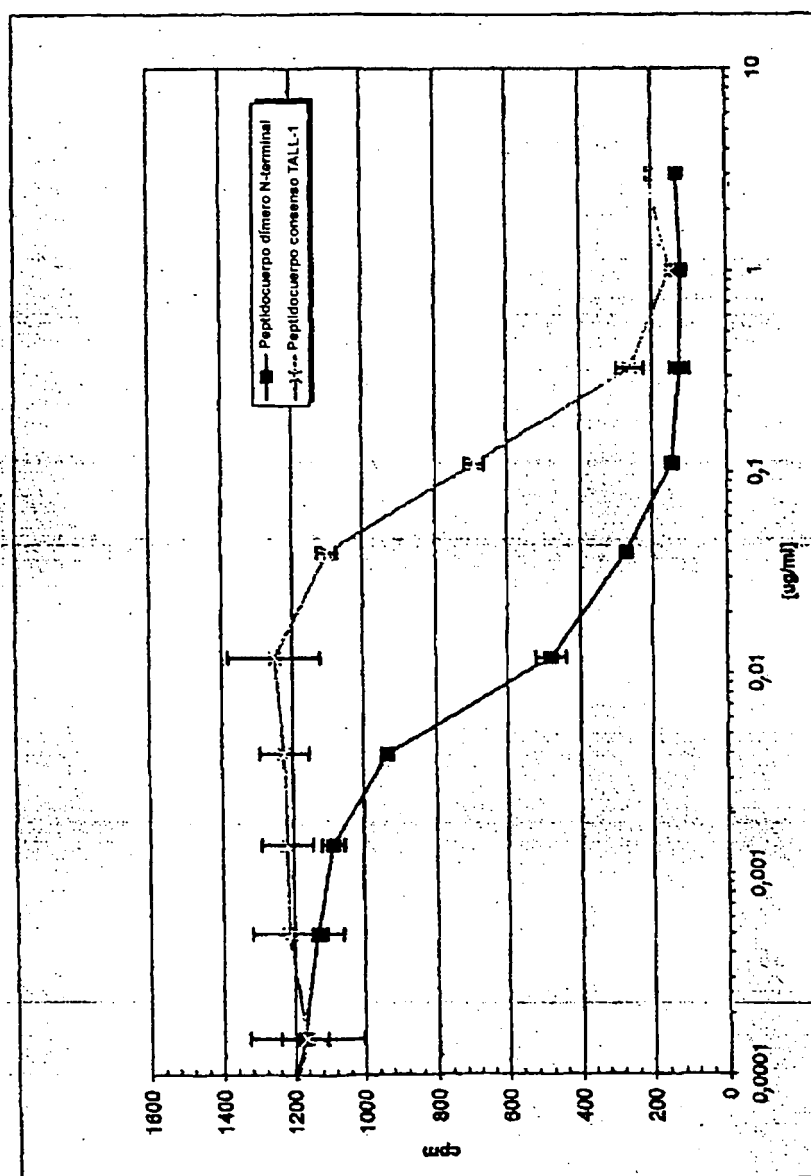


FIG. 9

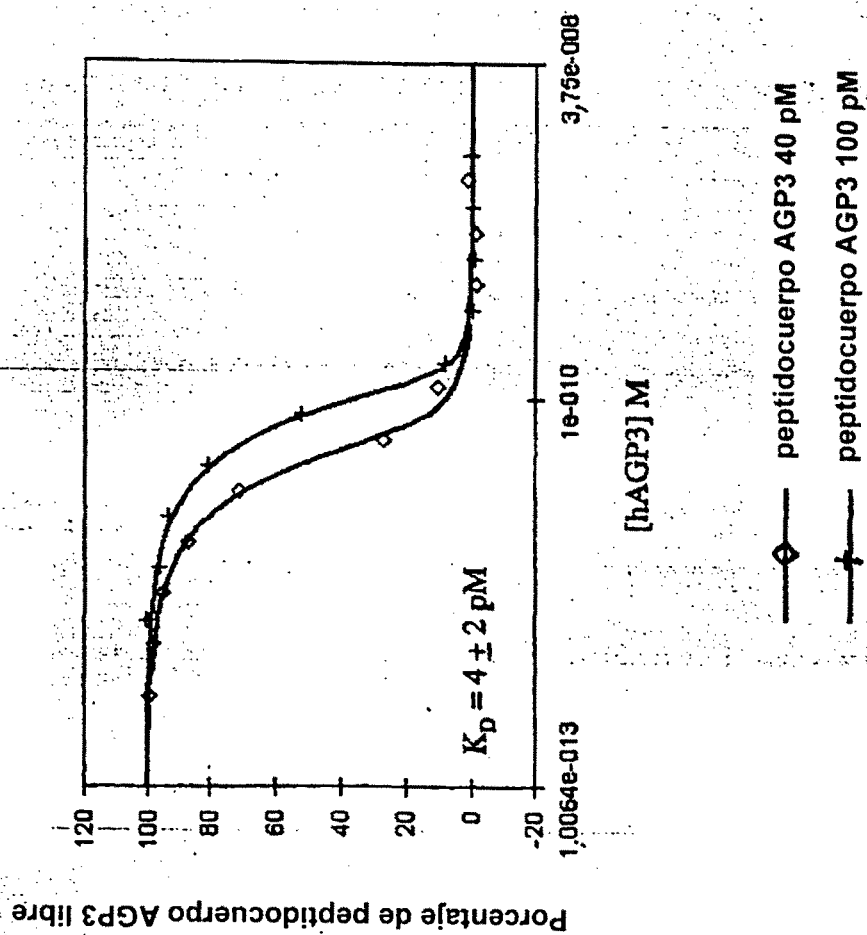


FIG. 10A

Contra AGP3 humana

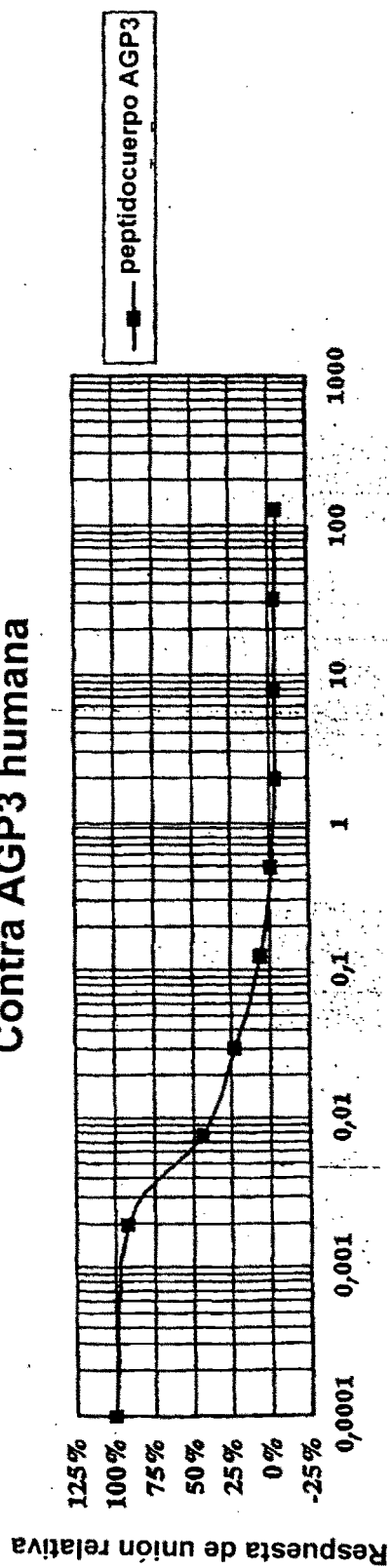


FIG. 10B

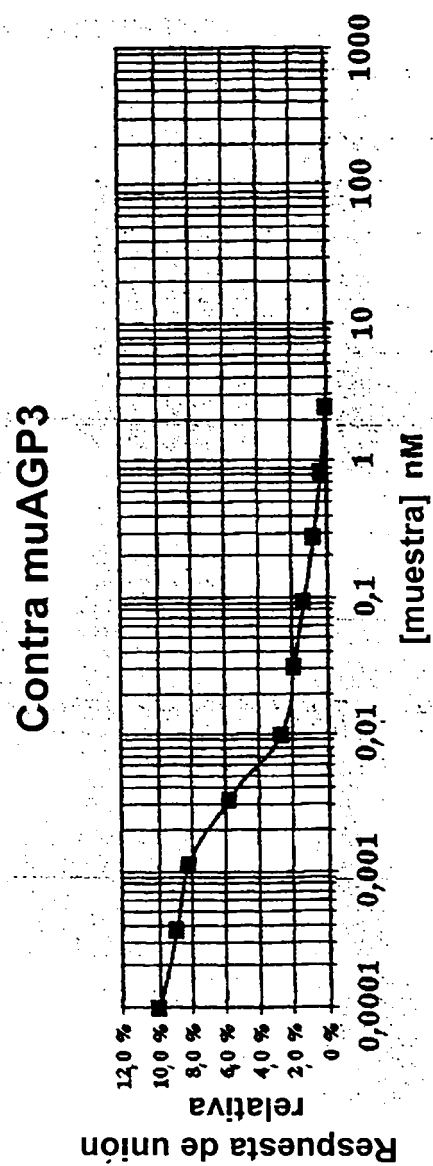


FIG. 11A

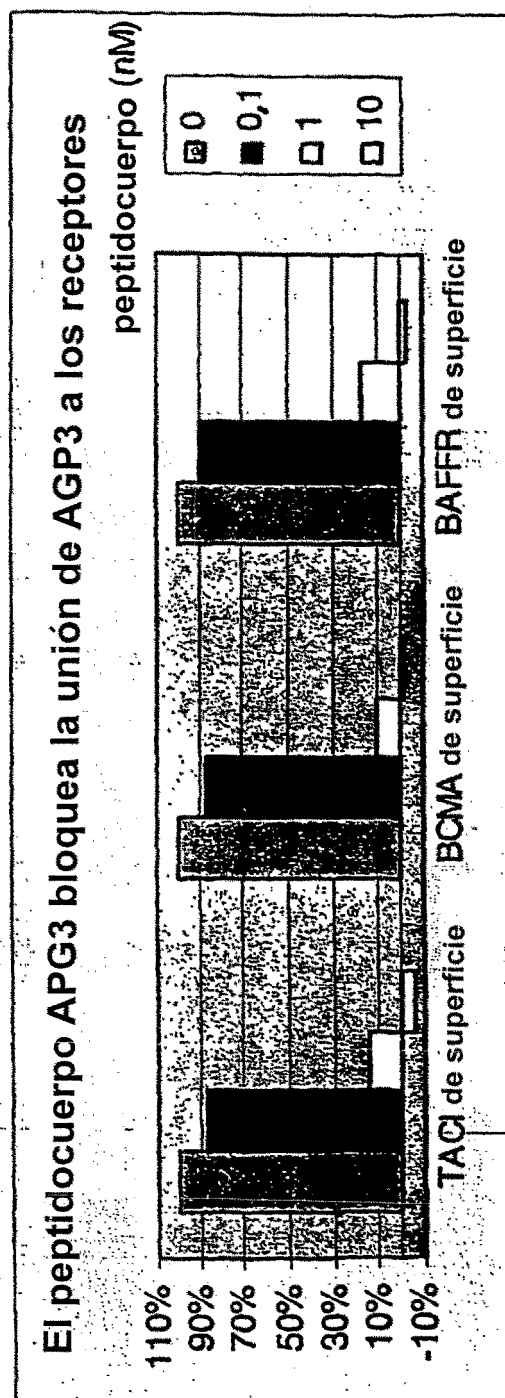


FIG. 11B

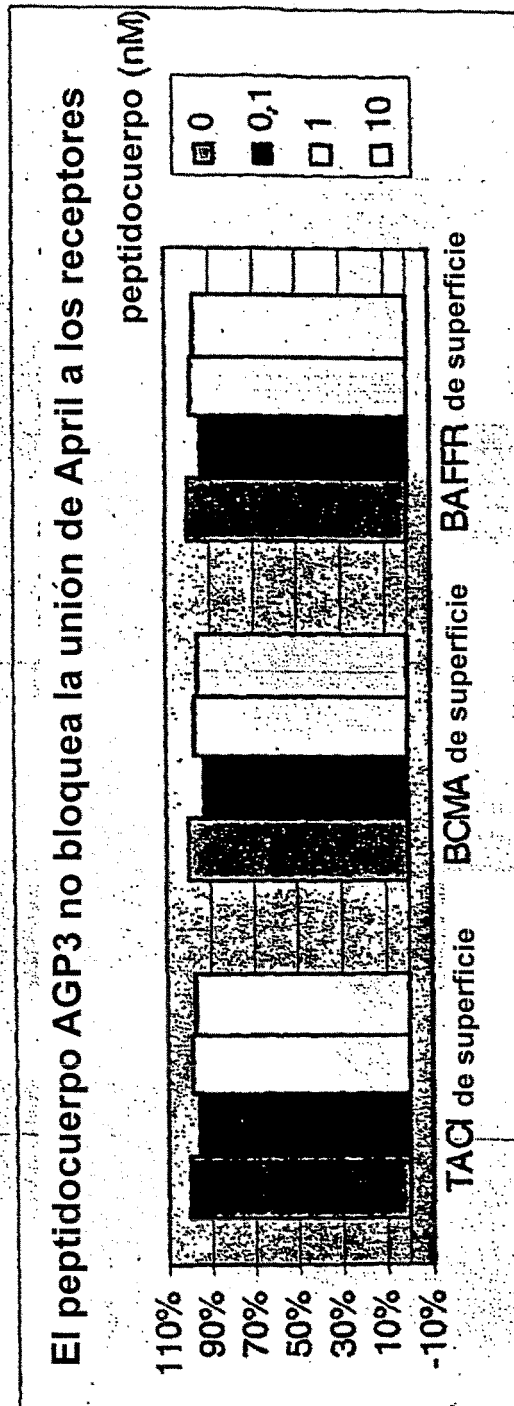


FIG. 12B

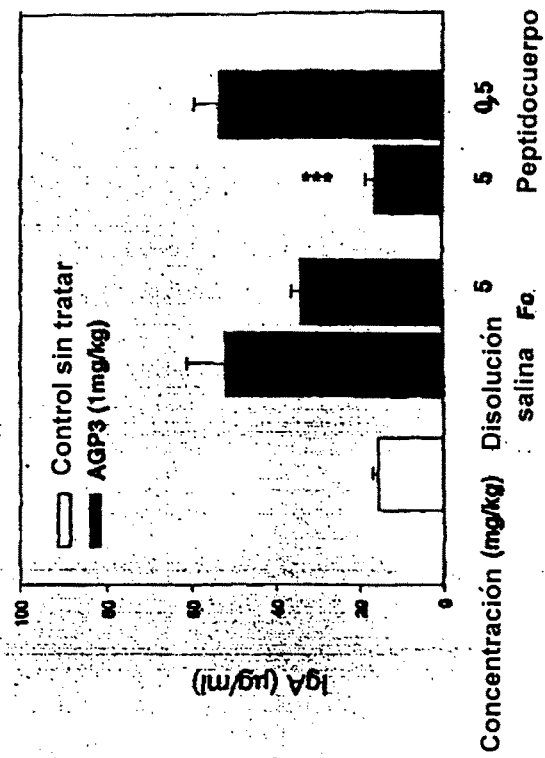


FIG. 12A

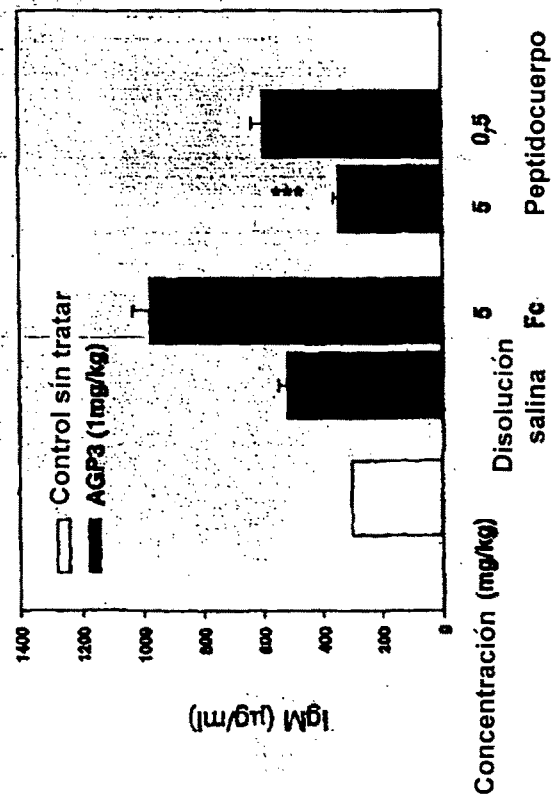
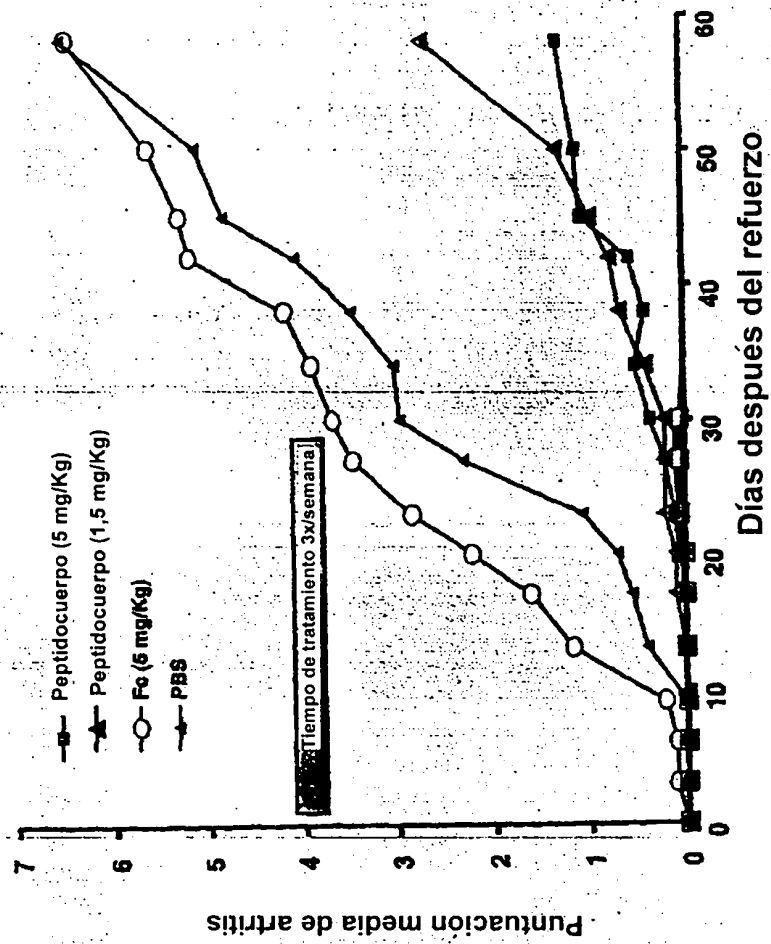


FIG. 13

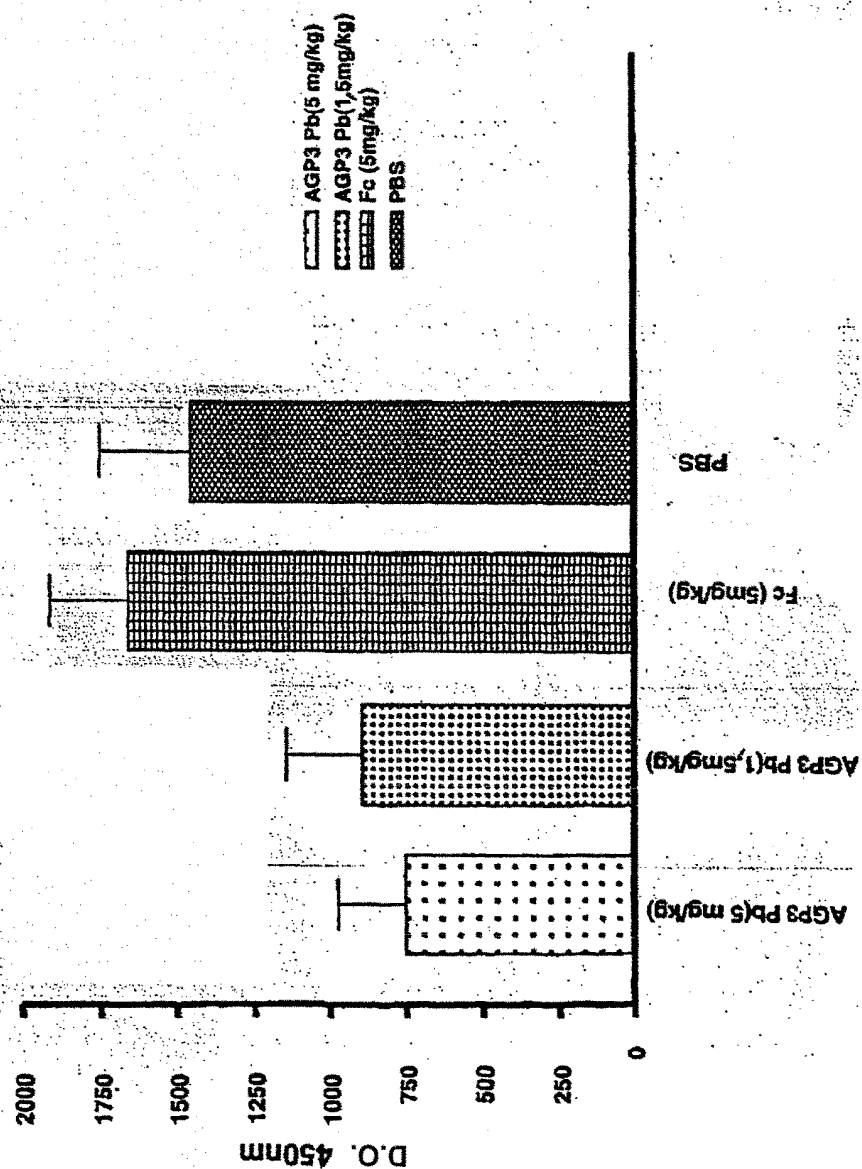


Tiempo hasta la enfermedad	Pb (5mg/Kg)	Pb (1,5mg/Kg)
Valor de p frente a PBS	<0,0001	0,0001
Valor de p frente a Fc	<0,0001	0,0004

Nota: valor de p basado en el ensayo de rangos logarítmicos

FIG. 14

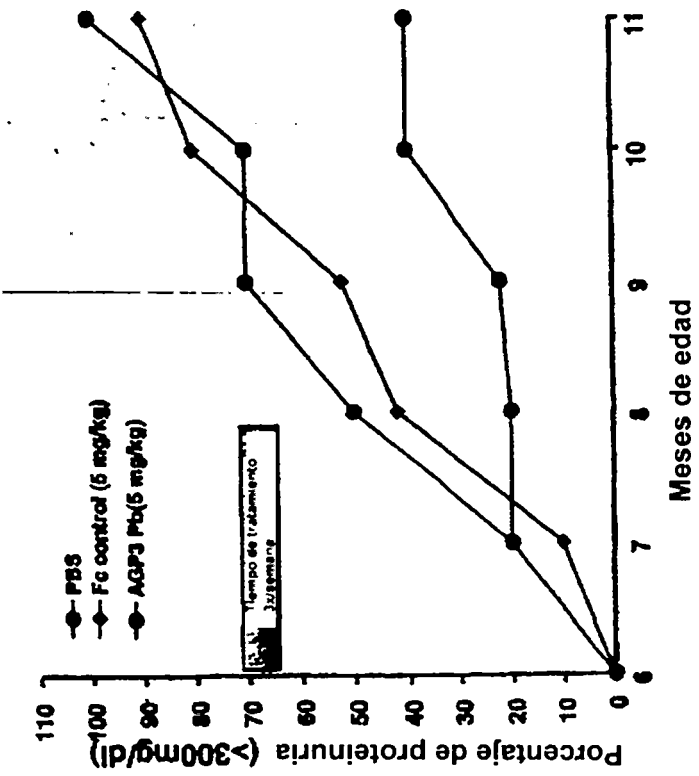
IgG2b anticógeno reducida tras un
tratamiento con el peptidocuerpo AGP3



Las muestras de suero se tomaron una semana después del tratamiento final de reactivo (día 35).
La gráfica superior también es representativa de los isotipos IgG1, IgG3 e IgG2a.

Fig. 15A

Proteinuria retrasada con bloqueantes de proteína AGP3

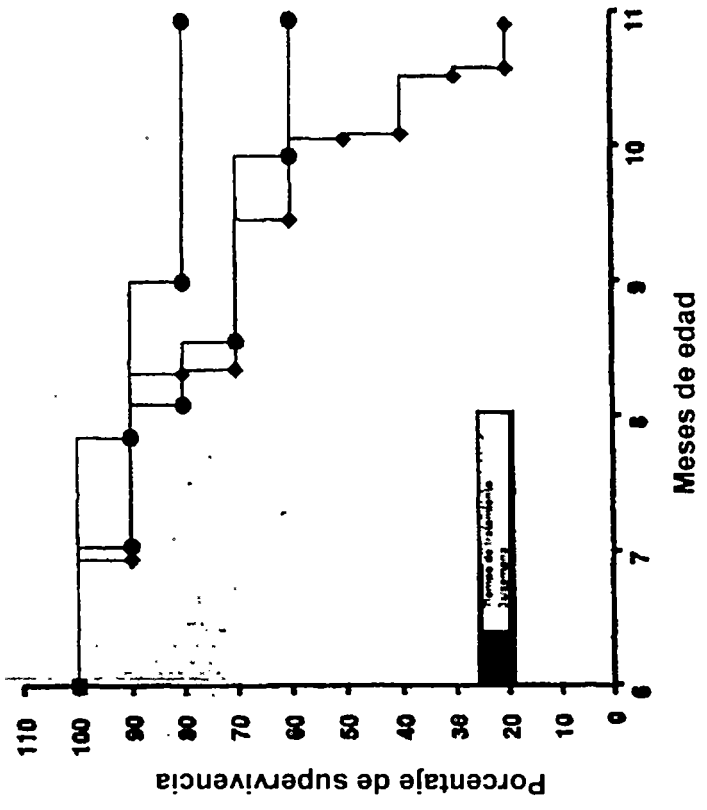


Incidencia de la proteinuria	Pb
Valor de p frente a PBS	0,0108
Valor de p frente a Fc	0,0573

Valor de p basado en el ensayo exacto de Fisher

Fig. 15B

Supervivencia prolongada con bloqueantes de AGP3



Tiempo hasta la muerte	Pb
Valor de p frente a PBS	0,3685
Valor de p frente a Fc	0,0159

Valor de p basado en el ensayo de rangos logarítmicos

FIG. 16A

BamHI
|

1 ATGCTTCCAGGCTGCAAGTGGGATCTTCTTATTAAGCAATGGGTATGCGATCCACTTGA
-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60
TACGAAGGTCCGACGTTACCCCTAGAAGAATAATTCGTTACCCATACGCTAGGTGAACCT

M L P G C K W D L L I K Q W V C D P L G -

61 TCCGGTTCTGCTACTGGTGGTTCCGGCTCCACCGCAAGCTCTGGTTCAGGCAGTGGCGACT
-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 120
AGGCCAAGACGATGACCACCAAGGCCGAGGTGGCGTTCGAGACCAAGTCCGTCACGCTGA

S G S A T G G S G S T A S S G S G S A T -

NdeI
|

121 CATATGCTGCCGGTGTAAATGGGACCTGCTGATCAAACAGTGGGTTTGTGACCCGCTG
-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 180
GTATACGACGGCCCAACATTTACCCCTGGACGACTAGTTTGTACCCAAACACTGGGGCGAC

H M L P G C K W D L L I K Q W V C D P L

SalI
|

181 OGTGAGGCGGTTGGGTCGACAAACTCACACATGTCCACCTTGTCCAGCTCCGGAACTC
-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 240
CCACCTCCGCCACCCAGCTGTTTGTAGTGTGTACAGGTGGAACAGGTGAGGCGCTTGAG

G G G G G V D K T H T C P P C P A F E L -

241 CTGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAGGACACCTCATGATCTCC
-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 300
GACCCCTCGGCAGTCAGAAAGAGAAAGGGGGTTTGGGTTCTGTGGGAGTACTAGAGG

L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S -

301 CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAG
-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 360
GCCTGGGACTCCAGTGTACGCACCACCACCTGCACTGGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTC

R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K -

361 TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGAG
-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 420
AAGTTGACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTC

F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E -

421 CAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTG
-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 480
GTCATGTTGTGTCATGGCACACAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCTGACCGAC

Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L -

FIG. 16B

```

AATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA
481 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 540
TTACCGTTCCTCATGTTACGTTCCAGAGGTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTT

N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K -

ACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCC
541 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 600
TGGTAGAGGTTTCGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGG

T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S -

CGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGCCTTCTATCCC
601 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 660
GCCCTACTCGACTGGTTCTTGGTCCAGTCGACTGGACGGACCAAGTTTCCGAAGATAGGG

R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P -

AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACCTACAAGACCACG
661 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 720
TCGCTGTAGCGGCACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTGTGATGTTCTGGTGC

S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T -

CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG
721 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 780
GGAGGGCACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTGAGTGGCACCTGTTT

P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K -

AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
781 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 840
TCGTCCACCGTCGTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTG

S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N -

CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATAA
841 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 882
GTGATGTGCGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTATT

H Y T Q K S L S L S P G K * -

```

ES 2 295 404 T3

LISTA DE SECUENCIAS

<110> AMGEN INC.

5 <120> PÉPTIDOS Y MOLÉCULAS RELACIONADAS QUE SE UNEN A TALL-1

<130> A-743

10 <140> AÚN NO ASIGNADO

<141> 13-05-2002

15 <150> US 60/290.196

<151> 11-05-2001

<160> 197

20 <170> PatenIn versión 3.1

<210> 1

25 <211> 684

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

30 <220>

<221> CDS

<222> (1)..(684)

<223>

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 295 404 T3

<400> 1

5	atg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc ctg Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu 1 5 10 15	48
10	ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu 20 25 30	96
15	atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser 35 40 45	144
20	cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu 50 55 60	192
25	gtg cat aat gcc aag aca aag ccg ccg gag gag cag tac aac agc acg Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr 65 70 75 80	240
30	tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn 85 90 95	288
35	ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro 100 105 110	336
40	atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln 115 120 125	384
45	gtg tac acc ctg ccc cca tcc ccg gat gag ctg acc aag aac cag gtc Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val 130 135 140	432
50	agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val	480
55	145 150 155 160	
60	gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro 165 170 175	528
65	ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr 180 185 190	576
70	gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val 195 200 205	624
75	atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu 210 215 220	672
80	tct ccg ggt aaa Ser Pro Gly Lys 225	684

<210> 2

<211> 228

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 295 404 T3

<400> 2

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys
225

<210> 3

60 <211> 62

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> fragmento de NdeI a Sall

ES 2 295 404 T3

```

<220>
<221> CDS
<222> (2)..(61)
5 <223>

<400> 3
      t atg ccg ggt act tgt ttc ccg ttc ccg tgg gaa tgc act cac gct ggt 49
      Met Pro Gly Thr Cys Phe Pro Phe Pro Trp Glu Cys Thr His Ala Gly
      1                               5          10          15          20
      gga ggc ggt ggg g
      Gly Gly Gly Gly
15      20

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

<220>
25 <223> fragmento de NdeI a SalI

<400> 4
      Met Pro Gly Thr Cys Phe Pro Phe Pro Trp Glu Cys Thr His Ala Gly
30      1                               5          10          15
      Gly Gly Gly Gly
35      20

<210> 5
<211> 62
<212> ADN
40 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> fragmento de NdeI a SalI
45

<220>
<221> CDS
<222> (2)..(61)
50 <223>

<400> 5
55      t atg tgg ggt gct tgt tgg ccg ttc ccg tgg gaa tgt ttc aaa gaa ggt 49
      Met Trp Gly Ala Cys Trp Pro Phe Pro Trp Glu Cys Phe Lys Glu Gly
      1                               5          10          15
      gga ggc ggt ggg g
      Gly Gly Gly Gly
60      20

<210> 6
<211> 20
65 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

```


ES 2 295 404 T3

<220>

<223> fragmento de NdeI a SalI

5 <400> 6

Met	Trp	Gly	Ala	Cys	Trp	Pro	Phe	Pro	Trp	Glu	Cys	Phe	Lys	Glu	Gly
1				5					10					15	

10 Gly Gly Gly Gly
20

<210> 7

15 <211> 62

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> fragmentos de NdeI a SalI

<220>

25 <221> CDS

<222> (2)..(61)

<223>

30 <400> 7

t	atg	ggt	ccg	ttc	tgt	gac	ctg	ctg	act	aaa	cac	tgt	ttc	gaa	gct	ggt	49
Met	Val	Pro	Phe	Cys	Asp	Leu	Leu	Thr	Lys	His	Cys	Phe	Glu	Ala	Gly		
1				5					10					15			
gga	ggc	ggt	ggg	g													62
Gly	Gly	Gly	Gly														
			20														

40 <210> 8

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> fragmentos de NdeI a SalI

50 <400> 8

Met	Val	Pro	Phe	Cys	Asp	Leu	Leu	Thr	Lys	His	Cys	Phe	Glu	Ala	Gly
1				5					10					15	

55

Gly Gly Gly Gly
20

<210> 9

60 <211> 74

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

65

<220>

<223> fragmentos de NdeI a SalI

ES 2 295 404 T3

```

<220>
<221> CDS
<222> (2)..(73)
5 <223>

<400> 9

    t atg ggt tct cgt tgt aaa tac aaa tgg gac gtt ctg act aaa cag tgt 49
      Met Gly Ser Arg Cys Lys Tyr Lys Trp Asp Val Leu Thr Lys Gln Cys
      1                               5                               10                               15
    ttc cac cac ggt gga ggc ggt ggg g
      Phe His His Gly Gly Gly Gly Gly
      15                               20

<210> 10
<211> 24
20 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
25 <223> fragmentos de NdeI a SalI

<400> 10

    Met Gly Ser Arg Cys Lys Tyr Lys Trp Asp Val Leu Thr Lys Gln Cys
    1                               5                               10                               15
    Phe His His Gly Gly Gly Gly Gly
      20

<210> 11
<211> 74
<212> ADN
40 <213> Secuencia artificial

<220>
45 <223> fragmentos de NdeI a SalI

<220>
<221> CDS
50 <222> (2)..(73)
<223>

<400> 11

55    t atg ctg ccg ggt tgt aaa tgg gac ctg ctg atc aaa cag tgg gtt tgt 49
      Met Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys
      1                               5                               10                               15
    gac ccg ctg ggt gga ggc ggt ggg g
    60 Asp Pro Leu Gly Gly Gly Gly Gly
      20

<210> 12
<211> 24
65 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

```

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> fragmentos de NdeI a SalI

5 <400> 12

Met Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys
1 5 10 15

10 Asp Pro Leu Gly Gly Gly Gly Gly
20

<210> 13

15 <211> 74

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> fragmentos de NdeI a SalI

<220>

25 <221> CDS

<222> (2)..(73)

<223>

30 <400> 13

t atg tct gct gac tgt tac ttc gac atc ctg act aaa tct gac gtt tgt 49
Met Ser Ala Asp Cys Tyr Phe Asp Ile Leu Thr Lys Ser Asp Val Cys
1 5 10 15
act tct tct ggt gga ggc ggt ggg g 74
Thr Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly
20

40 <210> 14

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> fragmentos de NdeI a SalI

50 <400> 14

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

55 Thr Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly
20

<210> 15

60 <211> 74

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> fragmentos de NdeI a SalI

ES 2 295 404 T3

<220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(73)
 5 <223>

 <400> 15
 t atg tct gac gac tgt atg tac gac cag ctg act cgt atg ttc atc tgt 49
 Met Ser Asp Asp Cys Met Tyr Asp Gln Leu Thr Arg Met Phe Ile Cys
 1 5 10 15
 tct aac ctg ggt gga ggc ggt ggg g
 Ser Asn Leu Gly Gly Gly Gly Gly 74
 20
 25
 <210> 16
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 25 <223> fragmentos de NdeI a SalI

 <400> 16
 Met Ser Asp Asp Cys Met Tyr Asp Gln Leu Thr Arg Met Phe Ile Cys
 30 1 5 10 15
 Ser Asn Leu Gly Gly Gly Gly Gly
 35 20
 <210> 17
 <211> 76
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> fragmentos de NdeI a SalI

 <220>
 <221> CDS
 50 <222> (2)..(73)
 <223>

 <400> 17
 55 t atg gac ctg aac tgt aaa tac gac gaa ctg act tac aaa gaa tgg tgt 49
 Met Asp Leu Asn Cys Lys Tyr Asp Glu Leu Thr Tyr Lys Glu Trp Cys
 1 5 10 15
 cag ttc aac ggg gtg gag gcg gtg ggg
 60 Gln Phe Asn Gly Val Glu Ala Val 76
 20
 <210> 18
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> fragmentos de NdeI a SalI

5 <400> 18

Met	Asp	Leu	Asn	Cys	Lys	Tyr	Asp	Glu	Leu	Thr	Tyr	Lys	Glu	Trp	Cys
1				5					10					15	

10 Gln Phe Asn Gly Val Glu Ala Val
20

<210> 19

15 <211> 74

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> fragmentos de NdeI a SalI

<220>

25 <221> CDS

<222> (2)..(73)

<223>

30 <400> 19

t	atg	ttc	cac	gac	tgt	aaa	tac	gac	ctg	ctg	act	cgt	cag	atg	gtt	tgt	49
Met	Phe	His	Asp	Cys	Lys	Tyr	Asp	Leu	Leu	Thr	Arg	Gln	Met	Val	Cys		
1				5					10					15			
cac	ggt	ctg	ggt	gga	ggc	ggt	ggg	g									74
His	Gly	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly										
			20														

40 <210> 20

<211> 24

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> fragmentos de NdeI a SalI

50 <400> 20

Met	Phe	His	Asp	Cys	Lys	Tyr	Asp	Leu	Leu	Thr	Arg	Gln	Met	Val	Cys
1				5					10					15	

55 His Gly Leu Gly Gly Gly Gly Gly
20

60 <210> 21

<211> 74

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> fragmentos de NdeI a SalI

ES 2 295 404 T3

<220>
<221> CDS
<222> (2)..(73)
5 <223>

<400> 21
10 t acg cgt aac cac tgt ttc tgg gac cac ctg ctg aaa cag gac atc tgt 49
Met Arg Asn His Cys Phe Trp Asp His Leu Leu Lys Gln Asp Ile Cys
1 5 10 15
ccg tct ccg ggt gga ggc ggt ggg g
Pro Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly
15 20

<210> 22
<211> 24
20 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
25 <223> fragmentos de NdeI a SalI

<400> 22
30 Met Arg Asn His Cys Phe Trp Asp His Leu Leu Lys Gln Asp Ile Cys
1 5 10 15
Pro Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly
35 20

<210> 23
<211> 74
<212> ADN
40 <213> Secuencia artificial

<220>
45 <223> fragmentos de NdeI a SalI

<220>
<221> CDS
50 <222> (2)..(73)
<223>

<400> 23
55 t atg gct aac cag tgt tgg tgg gac tct ctg ctg aaa aaa aac gtt tgt 49
Met Ala Asn Gln Cys Trp Trp Asp Ser Leu Leu Lys Lys Asn Val Cys
1 5 10 15
gaa ttc ttc ggt gga ggc ggt ggg g
Glu Phe Phe Gly Gly Gly Gly Gly
60 20

<210> 24
65 <211> 24
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> fragmentos de NdeI a SalI

5 <400> 24

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

10 Glu Phe Phe Gly Gly Gly Gly Gly
20

<210> 25

15 <211> 74

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> fragmentos de NdeI a SalI

<220>

25 <221> CDS

<222> (2)..(73)

<223>

30 <400> 25

t atg ttc cac gac tgc aaa tgg gac ctg ctg acc aaa cag tgg gtt tgt 49
Met Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys
1 5 10 15

35 cac ggt ctg ggt gga ggc ggt ggg g 74
His Gly Leu Gly Gly Gly Gly Gly
20

40 <210> 26

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> fragmentos de NdeI a SalI

50 <400> 26

Met Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys
1 5 10 15

55 His Gly Leu Gly Gly Gly Gly Gly
20

<210> 27

60 <211> 7285

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> Vector pAMG21-RANK-Fc

ES 2 295 404 T3

<400> 27

	gatcagcagt ccccggaaca tcgtagctga cgccttcgcg ttgctcagtt gtccaacccc	60
5	ggaaacggga aaaagcaagt tttccccgct cccggcggtt caataactga aaaccatact	120
	atctcacagt ttaaatacaca ttaaacgaca gtaatccccg ttgatttggt cgccaacaca	180
	gatcttcgtc acaattctca agtcgctgat ttcaaaaaac tgtagtatcc tctgcgaaac	240
10	gatccctggt tgagtattga ggaggcgaga tgtcgcagac agaaaatgca gtgacttcct	300
	cattgagtca aaagcgggtt gtgcgcagag gtaagcctat gactgactct gagaaacaaa	360
	tggccgttgt tgcaagaaaa cgtcttacac acaaagagat aaaagttttt gtcaaaaatc	420
15	ctctgaagga tctcatgggt gagtactgcg agagagaggg gataacacag gctcagttcg	480
	ttgagaaaaat catcaaaagat gaactgcaaa gactggatat actaaagtaa agactttact	540
	ttgtggcgta gcatgctaga ttactgatcg ttaaggaat tttgtggctg gccacgccgt	600
20	aagggtggcaa ggaactgggt ctgatgtgga ttacaggag ccagaaaagc aaaaaccccg	660
	ataatcttct tcaacttttg cgagtacgaa aagattaccg gggccactt aaaccgtata	720
	gccaacaatt cagctatgcg gggagtatag ttatatgcc ggaaaagttc aagacttctt	780
25	tctgtgctcg ctcttctgc gcattgtaag tgcaggatgg tgtgactgat cttcaccaa	840
	cgtattaccg ccaggtaaag aacccgaatc cgggtgttac acccgtgaa ggtgcaggaa	900
	cgctgaagtt ctgcgaaaaa ctgatggaaa aggcgggtggg cttcacttcc cgttttgatt	960
30	tcgccattca tgtggcgcac gcccgttcgc gtgatctgcg tcgccgtatg ccaccagtgc	1020
	tgcgtcgtcg ggctattgat gcgctcttgc aggggctgtg tttccactat gaccgctgg	1080
	ccaaccgct ccagtgtcc atcaccacgc tggccattga gtgcggactg gcgacggagt	1140
35	ctgctgccgg aaaactctcc atcaccctgt ccaccctgtc cctgacgttc ctgtcagagc	1200
	tgggactgat tacctaccag acggaatatg acccgcttat cgggtgctac attccgaccg	1260
	atatcacgtt cacatctgca ctgtttgtc ccctcgatgt atcagaggag gcagtggccg	1320
40	ccgcgcgcgc cagccgtgtg gtatgggaaa acaacaacg caaaaagcag gggctggata	1380
	ccctgggcat ggatgaactg atagcgaag cctggcggtt tgttcgtgag cgttttcgca	1440
	gttatcagac agagcttaag tcccggtgaa taaagcgtgc ccgtgcgcgt cgtgatgcgg	1500
45	acagggaaac tcaggatatt gtcaccctgg tgaaacggca gctgacgcgc gaaatcgccg	1560
	aagggcgctt cactgccaat cgtgaggcgg taaaacgcga agttgagcgt cgtgtgaagg	1620
	agcgcattgat tctgtcacgt aaccgttaatt acagccgct ggccacagct tccccctgaa	1680
50	agtgacctcc tctgaataat ccggcctgcg ccggaggctt ccgcacgtct gaagcccgac	1740
	agcgcaaaa aaatcagcac cacatacaa aaacaacctc atcatccagc ttctggtgca	1800
	tccggccccc cctgttttcg atacaaaaca cgctcacag acggggaatt ttgcttatcc	1860
55	acattaaact gcaagggact tcccataag gttacaaccg ttcattgcat aaagcgccat	1920
	ccgccagcgt tacagggtgc aatgtatctt taaacacct gtttatatct cctttaaact	1980
	acttaattac attcatttaa aaagaaaacc tattcactgc ctgtccttgg acagacagat	2040
60	atgcacctcc caccgcaagc ggccggcccc taccggagcc gctttagtta caacactcag	2100
	acacaaccac cagaaaaacc ccggtccagc gcagaactga aaccacaaag cccctccctc	2160
	ataactgaaa agcggccccc ccccggtccg aagggcggga acagagtcgc ttttaattat	2220
65	gaatgttgta actacttcat catcgctgtc agtcttctcg ctggaagtgc tcagtacacg	2280
	ctcgtaagcg gccctgacgg cccgctaacg cggagatacg ccccgacttc gggtaaaccc	2340

ES 2 295 404 T3

	tcgtcgggac cactccgacc ggcacagaa gctctctcat ggctgaaagc gggatatggtc	2400
	tggcagggct ggggatgggt aagggtgaaat ctatcaatca gtaccggcctt acgccgggct	2460
5	tcggcggttt tactcctggt tcatatatga aacaacaggt caccgccttc catgccgctg	2520
	atgcggcata tcctggtaac gatatctgaa ttgttatata tgtgtatata cgtggtaatg	2580
	acaaaaatag gacaagttaa aaatttacag gcgatgcaat gattcaaaca cgtaatcaat	2640
10	atcgggggtg gggaagaac tccagcatga gatccccgcg ctggaggatc atccagccgg	2700
	cgtccccgaa aacgattccg aagcccaacc ttcatagaa ggcgcggtg gaatcgaat	2760
	ctcgtgatgg caggttgggc gtcgcttggg cygtcatttc gaacccaga gtcccgtca	2820
15	gaagaactcg tcaagaaggc gatagaaggc gatgcgctgc gaatcgggag cggcgatacc	2880
	gtaaagcacg aggaagcggg cagcccattc gccgccagc tcttcagcaa tatcacgggt	2940
	agccaacgct atgtcctgat agcgggtccgc cacaccagc cggccacagt cgatgaatcc	3000
20	agaaaagcgg ccattttcca ccatgatatt cggcaagcag gcatcgccat gagtacgac	3060
	gagatcctcg ccgtcgggca tgcgcgcctt gagcctggcg aacagttcgg ctggcgcgag	3120
	cccctgatgc tcttcgtcca gatcatcctg atcgacaaga ccggcttcca tccgagtacg	3180
25	tgcctcgctcg atgcgatgtt tcgcttgggt gtcgaatggg caggtagccg gatcaagcgt	3240
	atgcagccgc cgcattgcat cagccatgat ggatactttc tcggcaggag caaggtgaga	3300
	tgacaggaga tcctgccccg gcaacttcgcc caatagcagc cagtcccttc ccgcttcagt	3360
30	gacaacgctg agcacagctg cgcaaggaac gcccgctcgtg gccagccacg atagccgcgc	3420
	tgcctcgtcc tgcaattcat tcaggacacc ggacaggtcg gtcttgacaa aaagaaccgg	3480
	gcgcccctgc gctgacagcc ggaacacggc ggcatcagag cagccgattg tctgttgtgc	3540
35	ccagtcatag ccgaatagcc tctccacca agcggccgga gaacctgcgt gcaatccatc	3600
	ttgttcaatc atgcgaaacg atcctcatcc tgtctcttga tctgatcttg atccccgcg	3660
	ccatcagatc cttggcgcca agaaagccat ccagtttact ttgcagggct tcccaacctt	3720
40	accagagggc gcccagctg gcaattccgg ttcgcttgct gtccataaaa ccgcccagtc	3780
	tagctatcgc catgtaagcc cactgcaagc tacctgcctt ctctttgcgc ttgcgttttc	3840
	ccttgctcag atagcccagt agctgacatt catccggggg cagcaccgtt tctgcggact	3900
45	ggctttctac gtgttccgct tccttttagca gcccttgccg cctgagtgct tgcggcagcg	3960
	tgaagctaca tatatgtgat ccgggcaa at cgctgaatat tccttttgtc tccgaccatc	4020
	aggcacctga gtcgctgtct ttttcgtgac attcagttcg ctgcgctcac ggctctggca	4080
50	gtgaatgggg gtaaatggca ctacaggcgc cttttatgga ttcatgcaag gaaactaccc	4140
	ataatacaag aaaagcccgt caccggcctt tcagggcgtt ttatggcggg tctgctatgt	4200
	gggtctatct gactttttgc tgttcagcag ttctcgccct ctgattttcc agtctgacca	4260
55	cttcggatta tcccgtgaca ggtcatcag actggcta at gcacccagta aggcagcggg	4320
	atcatcaaca ggcttaccg tcttactgtc gaagacgtgc gtaacgtatg catgggtctcc	4380

60

65

ES 2 295 404 T3

ccatgcgaga gtagggaact gccaggcatc aaataaaacg aaaggctcag tcgaaagact 4440

gggcctttcg ttttatctgt tgtttgtcgg tgaacgctct cctgagtagg acaaatccgc 4500

5 cgggagcggg tttgaacggt gogaagcaac ggcccggagg gtggcgggca ggacgcccgc 4560

cataaactgc caggcatcaa attaagcaga aggccatcct gacggatggc ctttttgcgt 4620

ttctacaaac tcttttggtt atttttctaa atacattcaa atatggacgt cgtacttaac 4680

10 ttttaaagta tgggcaatca attgctcctg ttaaaattgc tttagaaata ctttggcagc 4740

ggtttgttgt attgagtttc atttgcgcat tggttaaatg gaaagtgacc gtgcgcttac 4800

tacagcctaa tatttttgaa atatcccaag agctttttcc ttgcgatgcc cacgctaaac 4860

15 attctttttc tcttttggtt aaatcgttgt ttgatttatt atttgctata tttatttttc 4920

gataattatc aactagagaa ggaacaatta atggtatggt catacacgca tgtaaaaata 4980

aactatctat atagtgtctt ttctctgaat gtgcaaaact aagcattccg aagccattat 5040

20 tagcagtatg aatagggaaa ctaaaccagc tgataagacc tgatgatttc gcttctttaa 5100

ttacatttgg agatttttta tttacagcat tgttttcaaa tatattccaa ttaatcgggtg 5160

aatgattgga gttagaataa tctactatag gatcatattt tattaaatta ggcgcacat 5220

25 aatattgcct ccatttttta gggttaattt ccagaattga aatatcagat ttaaccatag 5280

aatgaggata aatgatcgcg agtaaataat attcacaatg taccatttta gtcatatcag 5340

ataagcattg attaatatca ttattgcttc tacaggcttt aattttatta attattctgt 5400

30 aagtgtcgtc ggcatttatg tctttcatac ccattctttt atccttacct attgtttgtc 5460

gcaagttttg cgtgttatat atcattaaaa cggtaataga ttgacatttg attctaataa 5520

attggatttt tgtcacacta ttatatcgct tgaaatacaa ttgtttaaca taagtacctg 5580

35 taggatcgta caggtttacg caagaaaatg gtttgttata gtcgattaat cgatttgatt 5640

ctagatttgt ttttaactaat taaaggagga ataacatatg atcgctccac catgcaccag 5700

tgagaagcat tatgagcatc tgggacgggt ctgtaacaaa tgtgaaccag gaaagtacat 5760

40 gtcttctaaa tgcactacta cctctgacag tgtatgtctg ccctgtggcc cggatgaata 5820

cttggatagc tggaatgaag aagataaatg cttgctgcat aaagtttgtg atacaggcaa 5880

ggccctgggt gccgtgggtc cgggcaacag tacgacccc cggcgctgcg cgtgcacggc 5940

45 tgggtaccac tggagccagg actgcgagtg ctgccgccgc aacaccgagt gcgcgccggg 6000

cctgggcgcc cagcaccggt tgcagctcaa caaggacaca gtgtgcaaac cttgccttgc 6060

aggctacttc tctgatgcct tttcctccac ggacaaatgc agaccctgga ccaactgtac 6120

50 cttccttgga aagagagtag aacatcatgg gacagagaaa tccgatgtgg tttgcagttc 6180

ttctctgcca gctagaaaac caccaaataa acccatgtt tacgtcgaca aaactcacac 6240

atgtccacct tgtccagctc cggaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc 6300

55 aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tgggtgtgga 6360

cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca 6420

ES 2 295 404 T3

```

    taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt 6480
    cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa 6540
5    caaagccctc ccagccccc cagagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga 6600
    accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggtatgagctg accaagaacc aggtcagcct 6660
    gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg 6720
10   gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgctgtg gactccgacg gctccttctt 6780
    cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg 6840
    ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacaogcag aagagcctct ccctgtctcc 6900
15   gggtaaataa tggatccgcg gaaagaagaa gaagaagaag aaagcccgaa aggaagctga 6960
    gttggctgct gccaccgtg agcaataact agcataaccc cttggggcct ctaaaccgggt 7020
    cttgaggggt tttttgctga aaggaggaac cgctcttcac gctcttcacg cggataaata 7080
20   agtaacgatc cggctcagta atgacctcag aactccatct ggatttggtc agaacgctcg 7140
    gttgccgcgc ggcgtttttt attggtgaga atcgagcaa cttgtcgcgc caatcgagcc 7200
    atgtcgtcgt caacgacccc ccattcaaga acagcaagca gcattgagaa ctttggaatc 7260
25   cagtccctct tccacctgct gaccg 7285

```

<210> 28

30 <211> 7285

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Vector pAMG21-RANK-Fc

<220>

40 <221> característica_misc

<223> Xaa (posición 1, 2, 3, 15, 16, 17) están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;
Xaa (posición 5, 6, 7, 9, 13) son cada uno independientemente restos aminoácidos.

45 <400> 28

```

    Gly Ala Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Cys Cys Cys Cys Gly Gly
    1          5          10          15
50
    Ala Ala Cys Ala Thr Cys Gly Thr Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Gly
          20          25          30
55
    Cys Cys Thr Thr Cys Gly Cys Gly Thr Thr Gly Cys Thr Cys Ala Gly
          35          40          45
60
    Thr Thr Gly Thr Cys Cys Ala Ala Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala Ala
    50          55          60
65
    Ala Cys Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Cys Ala Ala Gly Thr
    65          70          75          80

```

ES 2 295 404 T3

Thr Thr Thr Cys Cys Cys Cys Gly Cys Thr Cys Cys Cys Gly Gly Cys
 85 90 95
 5 Gly Thr Thr Thr Cys Ala Ala Thr Ala Ala Cys Thr Gly Ala Ala Ala
 100 105 110
 10 Ala Cys Cys Ala Thr Ala Cys Thr Ala Thr Thr Thr Cys Ala Cys Ala
 115 120 125
 15 Gly Thr Thr Thr Ala Ala Ala Thr Cys Ala Cys Ala Thr Thr Ala Ala
 130 135 140
 20 Ala Cys Gly Ala Cys Ala Gly Thr Ala Ala Thr Cys Cys Cys Cys Gly
 145 150 155 160
 25 Thr Thr Gly Ala Thr Thr Thr Gly Thr Gly Cys Gly Cys Cys Ala Ala
 165 170 175
 30 Cys Ala Cys Ala Gly Ala Thr Cys Thr Thr Cys Gly Thr Cys Ala Cys
 180 185 190
 35 Ala Ala Thr Thr Cys Thr Cys Ala Ala Gly Thr Cys Gly Cys Thr Gly
 195 200 205
 40 Ala Thr Thr Thr Cys Ala Ala Ala Ala Ala Cys Thr Gly Thr Ala
 210 215 220
 45 Gly Thr Ala Thr Cys Cys Thr Cys Thr Gly Cys Gly Ala Ala Ala Cys
 225 230 235 240
 50 Gly Ala Thr Cys Cys Cys Thr Gly Thr Thr Thr Gly Ala Gly Thr Ala
 245 250 255
 55 Thr Thr Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Ala Gly Ala Thr Gly
 260 265 270
 60 Thr Cys Gly Cys Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Ala Ala Ala Thr Gly
 275 280 285
 65 Cys Ala Gly Thr Gly Ala Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Ala Thr Thr
 290 295 300
 Gly Ala Gly Thr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Cys Gly Gly Thr Thr Thr
 305 310 315 320
 Gly Thr Gly Cys Gly Cys Ala Gly Ala Gly Gly Thr Ala Ala Gly Cys
 325 330 335
 Cys Thr Ala Thr Gly Ala Cys Thr Gly Ala Cys Thr Cys Thr Gly Ala
 340 345 350

ES 2 295 404 T3

Gly Ala Ala Ala Cys Ala Ala Ala Thr Gly Gly Cys Cys Gly Thr Thr
 355 360 365
 5 Gly Thr Thr Gly Cys Ala Ala Gly Ala Ala Ala Ala Cys Gly Thr Cys
 370 375 380
 10 Thr Thr Ala Cys Ala Cys Ala Cys Ala Ala Ala Gly Ala Gly Ala Thr
 385 390 395 400
 15 Ala Ala Ala Ala Gly Thr Thr Thr Thr Thr Gly Thr Cys Ala Ala Ala
 405 410 415
 20 Ala Ala Thr Cys Cys Thr Cys Thr Gly Ala Ala Gly Gly Ala Thr Cys
 420 425 430
 25 Thr Cys Ala Thr Gly Gly Thr Thr Gly Ala Gly Thr Ala Cys Thr Gly
 435 440 445
 30 Cys Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Thr Ala
 450 455 460
 35 Ala Cys Ala Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Ala Gly Thr Thr Cys Gly
 465 470 475 480
 40 Thr Thr Gly Ala Gly Ala Ala Ala Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Ala
 485 490 495
 45 Ala Gly Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala Gly Ala
 500 505 510
 50 Cys Thr Gly Gly Ala Thr Ala Thr Ala Cys Thr Ala Ala Ala Gly Thr
 515 520 525
 55 Ala Ala Ala Gly Ala Cys Thr Thr Thr Ala Cys Thr Thr Thr Gly Thr
 530 535 540
 60 Gly Gly Cys Gly Thr Ala Gly Cys Ala Thr Gly Cys Thr Ala Gly Ala
 545 550 555 560
 65 Thr Thr Ala Cys Thr Gly Ala Thr Cys Gly Thr Thr Thr Ala Ala Gly
 565 570 575
 70 Gly Ala Ala Thr Thr Thr Thr Gly Thr Gly Gly Cys Thr Gly Gly Cys
 580 585 590
 75 Cys Ala Cys Gly Cys Cys Gly Thr Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Cys
 595 600 605
 80 Ala Ala Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Thr Thr Cys Thr Gly Ala
 610 615 620

ES 2 295 404 T3

Thr Gly Thr Gly Gly Ala Thr Thr Thr Ala Cys Ala Gly Gly Ala Gly
 625 630 635 640
 5 Cys Cys Ala Gly Ala Ala Ala Ala Gly Cys Ala Ala Ala Ala Ala Cys
 645 650 655
 10 Cys Cys Cys Gly Ala Thr Ala Ala Thr Cys Thr Thr Cys Thr Thr Cys
 660 665 670
 15 Ala Ala Cys Thr Thr Thr Thr Gly Cys Gly Ala Gly Thr Ala Cys Gly
 675 680 685
 20 Ala Ala Ala Ala Gly Ala Thr Thr Ala Cys Cys Gly Gly Gly Gly Cys
 690 695 700
 25 Cys Cys Ala Cys Thr Thr Ala Ala Ala Cys Cys Gly Thr Ala Thr Ala
 705 710 715 720
 30 Gly Cys Cys Ala Ala Cys Ala Ala Thr Thr Cys Ala Gly Cys Thr Ala
 725 730 735
 35 Thr Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ala Gly Thr Ala Thr Ala Gly Thr Thr
 740 745 750
 40 Ala Thr Ala Thr Gly Cys Cys Cys Gly Gly Ala Ala Ala Ala Gly Thr
 755 760 765
 45 Thr Cys Ala Ala Gly Ala Cys Thr Thr Cys Thr Thr Thr Cys Thr Gly
 770 775 780
 50 Thr Gly Cys Thr Cys Gly Cys Thr Cys Cys Thr Thr Cys Thr Gly Cys
 785 790 795 800
 55 Gly Cys Ala Thr Thr Gly Thr Ala Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Gly
 805 810 815
 60 Ala Thr Gly Gly Thr Gly Thr Gly Ala Cys Thr Gly Ala Thr Cys Thr
 820 825 830
 65 Thr Cys Ala Cys Cys Ala Ala Ala Cys Gly Thr Ala Thr Thr Ala Cys
 835 840 845
 70 Cys Gly Cys Cys Ala Gly Gly Thr Ala Ala Ala Gly Ala Ala Cys Cys
 850 855 860
 75 Cys Gly Ala Ala Thr Cys Cys Gly Gly Thr Gly Thr Thr Thr Ala Cys
 865 870 875 880
 80 Ala Cys Cys Cys Cys Gly Thr Gly Ala Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala
 885 890 895

ES 2 295 404 T3

Gly Gly Ala Ala Cys Gly Cys Thr Gly Ala Ala Gly Thr Thr Cys Thr
 900 905 910
 5 Gly Cys Gly Ala Ala Ala Ala Cys Thr Gly Ala Thr Gly Gly Ala
 915 920 925
 10 Ala Ala Ala Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly Gly Cys Thr Thr Cys
 930 935 940
 15 Ala Cys Thr Thr Cys Cys Cys Gly Thr Thr Thr Thr Gly Ala Thr Thr
 945 950 955 960
 20 Thr Cys Gly Cys Cys Ala Thr Thr Cys Ala Thr Gly Thr Gly Gly Cys
 965 970 975
 25 Gly Cys Ala Cys Gly Cys Cys Cys Gly Thr Thr Cys Gly Cys Gly Thr
 980 985 990
 30 Gly Ala Thr Cys Thr Gly Cys Gly Thr Cys Gly Cys Cys Gly Thr Ala
 995 1000 1005
 35 Thr Gly Cys Cys Ala Cys Cys Ala Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys
 1010 1015 1020
 40 Gly Thr Cys Gly Thr Cys Gly Gly Gly Cys Thr Ala Thr Thr Gly
 1025 1030 1035
 45 Ala Thr Gly Cys Gly Cys Thr Cys Thr Thr Gly Cys Ala Gly Gly
 1040 1045 1050
 50 Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Thr Thr Thr Cys Cys Ala Cys Thr
 1055 1060 1065
 55 Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Gly Cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala
 1070 1075 1080
 60 Ala Cys Cys Gly Cys Gly Thr Cys Cys Ala Gly Thr Gly Cys Thr
 1085 1090 1095
 65 Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Gly
 1100 1105 1110
 70 Cys Cys Ala Thr Thr Gly Ala Gly Thr Gly Cys Gly Gly Ala Cys
 1115 1120 1125
 75 Thr Gly Gly Cys Gly Ala Cys Gly Gly Ala Gly Thr Cys Thr Gly
 1130 1135 1140
 80 Cys Thr Gly Cys Cys Gly Gly Ala Ala Ala Ala Cys Thr Cys Thr
 1145 1150 1155

ES 2 295 404 T3

	Cys	Cys	Ala	Thr	Cys	Ala	Cys	Cys	Cys	Gly	Thr	Gly	Cys	Cys	Ala
		1160					1165					1170			
5	Cys	Cys	Cys	Gly	Thr	Gly	Cys	Cys	Cys	Thr	Gly	Ala	Cys	Gly	Thr
		1175					1180					1185			
10	Thr	Cys	Cys	Thr	Gly	Thr	Cys	Ala	Gly	Ala	Gly	Cys	Thr	Gly	Gly
		1190					1195					1200			
15	Gly	Ala	Cys	Thr	Gly	Ala	Thr	Thr	Ala	Cys	Cys	Thr	Ala	Cys	Cys
		1205					1210					1215			
20	Ala	Gly	Ala	Cys	Gly	Gly	Ala	Ala	Thr	Ala	Thr	Gly	Ala	Cys	Cys
		1220					1225					1230			
25	Cys	Gly	Cys	Thr	Thr	Ala	Thr	Cys	Gly	Gly	Gly	Thr	Gly	Cys	Thr
		1235					1240					1245			
30	Ala	Cys	Ala	Thr	Thr	Cys	Cys	Gly	Ala	Cys	Cys	Gly	Ala	Thr	Ala
		1250					1255					1260			
35	Thr	Cys	Ala	Cys	Gly	Thr	Thr	Cys	Ala	Cys	Ala	Thr	Cys	Thr	Gly
		1265					1270					1275			
40	Cys	Ala	Cys	Thr	Gly	Thr	Thr	Thr	Gly	Cys	Thr	Gly	Cys	Cys	Cys
		1280					1285					1290			
45	Thr	Cys	Gly	Ala	Thr	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Gly	Ala	Gly	Gly
		1295					1300					1305			
50	Ala	Gly	Gly	Cys	Ala	Gly	Thr	Gly	Gly	Cys	Cys	Gly	Cys	Cys	Gly
		1310					1315					1320			
55	Cys	Gly	Cys	Gly	Cys	Cys	Gly	Cys	Ala	Gly	Cys	Cys	Gly	Thr	Gly
		1325					1330					1335			
60	Thr	Gly	Gly	Thr	Ala	Thr	Gly	Gly	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Cys	Ala
		1340					1345					1350			
65	Ala	Ala	Cys	Ala	Ala	Cys	Gly	Cys	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Gly	Cys
		1355					1360					1365			
70	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Cys	Thr	Gly	Gly	Ala	Thr	Ala	Cys	Cys	Cys
		1370					1375					1380			
75	Thr	Gly	Gly	Gly	Cys	Ala	Thr	Gly	Gly	Ala	Thr	Gly	Ala	Ala	Cys
		1385					1390					1395			
80	Thr	Gly	Ala	Thr	Ala	Gly	Cys	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Cys	Cys	Thr
		1400					1405					1410			

ES 2 295 404 T3

	Gly	Gly	Cys	Gly	Thr	Thr	Thr	Thr	Gly	Thr	Thr	Cys	Gly	Thr	Gly
		1415					1420					1425			
5	Ala	Gly	Cys	Gly	Thr	Thr	Thr	Thr	Cys	Gly	Cys	Ala	Gly	Thr	Thr
		1430					1435					1440			
10	Ala	Thr	Cys	Ala	Gly	Ala	Cys	Ala	Gly	Ala	Gly	Cys	Thr	Thr	Ala
		1445					1450					1455			
15	Ala	Gly	Thr	Cys	Cys	Cys	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	Ala	Thr	Ala	Ala
		1460					1465					1470			
	Ala	Gly	Cys	Gly	Thr	Gly	Cys	Cys	Cys	Gly	Thr	Gly	Cys	Gly	Cys
		1475					1480					1485			
20	Gly	Thr	Cys	Gly	Thr	Gly	Ala	Thr	Gly	Cys	Gly	Gly	Ala	Cys	Ala
		1490					1495					1500			
25	Gly	Gly	Gly	Ala	Ala	Cys	Gly	Thr	Cys	Ala	Gly	Gly	Ala	Thr	Ala
		1505					1510					1515			
30	Thr	Thr	Gly	Thr	Cys	Ala	Cys	Cys	Cys	Thr	Gly	Gly	Thr	Gly	Ala
		1520					1525					1530			
	Ala	Ala	Cys	Gly	Gly	Cys	Ala	Gly	Cys	Thr	Gly	Ala	Cys	Gly	Cys
		1535					1540					1545			
35	Gly	Cys	Gly	Ala	Ala	Ala	Thr	Cys	Gly	Cys	Gly	Gly	Ala	Ala	Gly
		1550					1555					1560			
40	Gly	Gly	Cys	Gly	Cys	Thr	Thr	Cys	Ala	Cys	Thr	Gly	Cys	Cys	Ala
		1565					1570					1575			
45	Ala	Thr	Cys	Gly	Thr	Gly	Ala	Gly	Gly	Cys	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala
		1580					1585					1590			
	Ala	Ala	Cys	Gly	Cys	Gly	Ala	Ala	Gly	Thr	Thr	Gly	Ala	Gly	Cys
		1595					1600					1605			
50	Gly	Thr	Cys	Gly	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Gly	Cys
		1610					1615					1620			
55	Gly	Cys	Ala	Thr	Gly	Ala	Thr	Thr	Cys	Thr	Gly	Thr	Cys	Ala	Cys
		1625					1630					1635			
	Gly	Thr	Ala	Ala	Cys	Cys	Gly	Thr	Ala	Ala	Thr	Thr	Ala	Cys	Ala
		1640					1645					1650			
60	Gly	Cys	Cys	Gly	Gly	Cys	Thr	Gly	Gly	Cys	Cys	Ala	Cys	Ala	Gly
		1655					1660					1665			

ES 2 295 404 T3

	Cys Thr	Thr Cys Cys Cys Cys	Cys Thr Gly Ala Ala	Ala Gly Thr
	1670		1675	1680
5	Gly Ala	Cys Cys Thr Cys Cys	Thr Cys Thr Gly Ala	Ala Thr Ala
	1685		1690	1695
10	Ala Thr	Cys Cys Gly Gly Cys	Cys Thr Gly Cys Gly	Cys Cys Gly
	1700		1705	1710
15	Gly Ala	Gly Gly Cys Thr Thr	Cys Cys Gly Cys Ala	Cys Gly Thr
	1715		1720	1725
20	Cys Thr	Gly Ala Ala Gly Cys	Cys Cys Gly Ala Cys	Ala Gly Cys
	1730		1735	1740
25	Gly Cys	Ala Cys Ala Ala Ala	Ala Ala Ala Thr Cys	Ala Gly Cys
	1745		1750	1755
30	Ala Cys	Cys Ala Cys Ala Thr	Ala Cys Ala Ala Ala	Ala Ala Ala
	1760		1765	1770
35	Cys Ala	Ala Cys Cys Thr Cys	Ala Thr Cys Ala Thr	Cys Cys Ala
	1775		1780	1785
40	Gly Cys	Thr Thr Cys Thr Gly	Gly Thr Gly Cys Ala	Thr Cys Cys
	1790		1795	1800
45	Gly Gly	Cys Cys Cys Cys Cys	Cys Cys Thr Gly Thr	Thr Thr Thr
	1805		1810	1815
50	Cys Gly	Ala Thr Ala Cys Ala	Ala Ala Ala Cys Ala	Cys Gly Cys
	1820		1825	1830
55	Cys Thr	Cys Ala Cys Ala Gly	Ala Cys Gly Gly Gly	Gly Ala Ala
	1835		1840	1845
60	Thr Thr	Thr Thr Gly Cys Thr	Thr Ala Thr Cys Cys	Ala Cys Ala
	1850		1855	1860
65	Thr Thr	Ala Ala Ala Cys Thr	Gly Cys Ala Ala Gly	Gly Gly Ala
	1865		1870	1875
70	Cys Thr	Thr Cys Cys Cys Cys	Ala Thr Ala Ala Gly	Gly Thr Thr
	1880		1885	1890
75	Ala Cys	Ala Ala Cys Cys Gly	Thr Thr Cys Ala Thr	Gly Thr Cys
	1895		1900	1905
80	Ala Thr	Ala Ala Ala Gly Cys	Gly Cys Cys Ala Thr	Cys Cys Gly
	1910		1915	1920

ES 2 295 404 T3

	Cys	Cys	Ala	Gly	Cys	Gly	Thr	Thr	Ala	Cys	Ala	Gly	Gly	Gly	Thr
	1925						1930					1935			
5	Gly	Cys	Ala	Ala	Thr	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Thr	Thr	Thr	Thr	Ala
	1940						1945					1950			
10	Ala	Ala	Cys	Ala	Cys	Cys	Thr	Gly	Thr	Thr	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr
	1955						1960					1965			
15	Cys	Thr	Cys	Cys	Thr	Thr	Thr	Ala	Ala	Ala	Cys	Thr	Ala	Cys	Thr
	1970						1975					1980			
20	Thr	Ala	Ala	Thr	Thr	Ala	Cys	Ala	Thr	Thr	Cys	Ala	Thr	Thr	Thr
	1985						1990					1995			
25	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Cys	Cys	Thr	Ala	Thr
	2000						2005					2010			
30	Thr	Cys	Ala	Cys	Thr	Gly	Cys	Cys	Thr	Gly	Thr	Cys	Cys	Thr	Thr
	2015						2020					2025			
35	Gly	Gly	Ala	Cys	Ala	Gly	Ala	Cys	Ala	Gly	Ala	Thr	Ala	Thr	Gly
	2030						2035					2040			
40	Cys	Ala	Cys	Cys	Thr	Cys	Cys	Cys	Ala	Cys	Cys	Gly	Cys	Ala	Ala
	2045						2050					2055			
45	Gly	Cys	Gly	Gly	Cys	Gly	Gly	Gly	Cys	Cys	Cys	Cys	Thr	Ala	Cys
	2060						2065					2070			
50	Cys	Gly	Gly	Ala	Gly	Cys	Cys	Gly	Cys	Thr	Thr	Thr	Ala	Gly	Thr
	2075						2080					2085			
55	Thr	Ala	Cys	Ala	Ala	Cys	Ala	Cys	Thr	Cys	Ala	Gly	Ala	Cys	Ala
	2090						2095					2100			
60	Cys	Ala	Ala	Cys	Cys	Ala	Cys	Cys	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
	2105						2110					2115			
65	Cys	Cys	Cys	Cys	Gly	Gly	Thr	Cys	Cys	Ala	Gly	Cys	Gly	Cys	Ala
	2120						2125					2130			
70	Gly	Ala	Ala	Cys	Thr	Gly	Ala	Ala	Ala	Cys	Cys	Ala	Cys	Ala	Ala
	2135						2140					2145			
75	Ala	Gly	Cys	Cys	Cys	Cys	Thr	Cys	Cys	Cys	Thr	Cys	Ala	Thr	Ala
	2150						2155					2160			
80	Ala	Cys	Thr	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Gly	Cys	Gly	Gly	Cys	Cys	Cys
	2165						2170					2175			

ES 2 295 404 T3

	Cys	Gly	Cys	Cys	Cys	Cys	Gly	Gly	Thr	Cys	Cys	Gly	Ala	Ala	Gly
		2180					2185					2190			
5	Gly	Gly	Cys	Cys	Gly	Gly	Ala	Ala	Cys	Ala	Gly	Ala	Gly	Thr	Cys
		2195					2200					2205			
10	Gly	Cys	Thr	Thr	Thr	Thr	Ala	Ala	Thr	Thr	Ala	Thr	Gly	Ala	Ala
		2210					2215					2220			
15	Thr	Gly	Thr	Thr	Gly	Thr	Ala	Ala	Cys	Thr	Ala	Cys	Thr	Thr	Cys
		2225					2230					2235			
20	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Cys	Gly	Cys	Thr	Gly	Thr	Cys	Ala	Gly	Thr
		2240					2245					2250			
25	Cys	Thr	Thr	Cys	Thr	Cys	Gly	Cys	Thr	Gly	Gly	Ala	Ala	Gly	Thr
		2255					2260					2265			
30	Thr	Cys	Thr	Cys	Ala	Gly	Thr	Ala	Cys	Ala	Cys	Gly	Cys	Thr	Cys
		2270					2275					2280			
35	Gly	Thr	Ala	Ala	Gly	Cys	Gly	Gly	Cys	Cys	Cys	Thr	Gly	Ala	Cys
		2285					2290					2295			
40	Gly	Gly	Cys	Cys	Cys	Gly	Cys	Thr	Ala	Ala	Cys	Gly	Cys	Gly	Gly
		2300					2305					2310			
45	Ala	Gly	Ala	Thr	Ala	Cys	Gly	Cys	Cys	Cys	Cys	Gly	Ala	Cys	Thr
		2315					2320					2325			
50	Thr	Cys	Gly	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Ala	Cys	Cys	Cys	Thr	Cys	Gly
		2330					2335					2340			
55	Thr	Cys	Gly	Gly	Gly	Ala	Cys	Cys	Ala	Cys	Thr	Cys	Cys	Gly	Ala
		2345					2350					2355			
60	Cys	Cys	Gly	Cys	Gly	Cys	Ala	Cys	Ala	Gly	Ala	Ala	Gly	Cys	Thr
		2360					2365					2370			
65	Cys	Thr	Cys	Thr	Cys	Ala	Thr	Gly	Gly	Cys	Thr	Gly	Ala	Ala	Ala
		2375					2380					2385			
	Gly	Cys	Gly	Gly	Gly	Thr	Ala	Thr	Gly	Gly	Thr	Cys	Thr	Gly	Gly
		2390					2395					2400			
	Cys	Ala	Gly	Gly	Gly	Cys	Thr	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Thr	Gly	Gly
		2405					2410					2415			
	Gly	Thr	Ala	Ala	Gly	Gly	Thr	Gly	Ala	Ala	Ala	Thr	Cys	Thr	Ala
		2420					2425					2430			

ES 2 295 404 T3

	Thr	Cys	Ala	Ala	Thr	Cys	Ala	Gly	Thr	Ala	Cys	Cys	Gly	Gly	Cys
	2435						2440					2445			
5	Thr	Thr	Ala	Cys	Gly	Cys	Cys	Gly	Gly	Gly	Cys	Thr	Thr	Cys	Gly
	2450						2455					2460			
10	Gly	Cys	Gly	Gly	Thr	Thr	Thr	Thr	Ala	Cys	Thr	Cys	Cys	Thr	Gly
	2465						2470					2475			
15	Thr	Thr	Thr	Cys	Ala	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr	Gly	Ala	Ala	Ala	Cys
	2480						2485					2490			
20	Ala	Ala	Cys	Ala	Gly	Gly	Thr	Cys	Ala	Cys	Cys	Gly	Cys	Cys	Thr
	2495						2500					2505			
25	Thr	Cys	Cys	Ala	Thr	Gly	Cys	Cys	Gly	Cys	Thr	Gly	Ala	Thr	Gly
	2510						2515					2520			
30	Cys	Gly	Gly	Cys	Ala	Thr	Ala	Thr	Cys	Cys	Thr	Gly	Gly	Thr	Ala
	2525						2530					2535			
35	Ala	Cys	Gly	Ala	Thr	Ala	Thr	Cys	Thr	Gly	Ala	Ala	Thr	Thr	Gly
	2540						2545					2550			
40	Thr	Thr	Ala	Thr	Ala	Cys	Ala	Thr	Gly	Thr	Gly	Thr	Ala	Thr	Ala
	2555						2560					2565			
45	Thr	Ala	Cys	Gly	Thr	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Thr	Gly	Ala	Cys	Ala
	2570						2575					2580			
50	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Ala	Gly	Gly	Ala	Cys	Ala	Ala	Gly	Thr	Thr
	2585						2590					2595			
55	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Thr	Thr	Ala	Cys	Ala	Ala	Gly	Gly	Cys	Gly
	2600						2605					2610			
60	Ala	Thr	Gly	Cys	Ala	Ala	Thr	Gly	Ala	Thr	Thr	Cys	Ala	Ala	Ala
	2615						2620					2625			
65	Cys	Ala	Cys	Gly	Thr	Ala	Ala	Thr	Cys	Ala	Ala	Thr	Ala	Thr	Cys
	2630						2635					2640			
70	Gly	Gly	Gly	Gly	Thr	Gly	Gly	Gly	Cys	Gly	Ala	Ala	Gly	Ala	
	2645						2650				2655				
75	Ala	Cys	Thr	Cys	Cys	Ala	Gly	Cys	Ala	Thr	Gly	Ala	Gly	Ala	Thr
	2660						2665					2670			
80	Cys	Cys	Cys	Cys	Gly	Cys	Gly	Cys	Thr	Gly	Gly	Ala	Gly	Gly	Ala
	2675						2680					2685			

ES 2 295 404 T3

	Thr Cys	Ala Thr Cys Cys	Ala	Gly Cys Cys Gly	Gly	Cys Gly Thr
	2690		2695		2700	
5	Cys Cys	Cys Gly Gly	Ala Ala	Ala Ala Cys Gly	Ala	Thr Thr Cys
	2705		2710		2715	
10	Cys Gly	Ala Ala Gly Cys	Cys	Cys Ala Ala Cys	Cys	Thr Thr Thr
	2720		2725		2730	
15	Cys Ala	Thr Ala Gly	Ala Ala	Gly Gly Cys Gly	Gly	Cys Gly Gly
	2735		2740		2745	
	Thr Gly	Gly Ala Ala	Thr Cys	Gly Ala Ala Ala	Thr	Cys Thr Cys
	2750		2755		2760	
20	Gly Thr	Gly Ala Thr	Gly Gly	Cys Ala Gly Gly	Thr	Thr Gly Gly
	2765		2770		2775	
25	Gly Cys	Gly Thr Cys	Gly Cys	Thr Thr Gly Gly	Thr	Cys Gly Gly
	2780		2785		2790	
30	Thr Cys	Ala Thr Thr	Thr Cys	Gly Ala Ala Cys	Cys	Cys Cys Ala
	2795		2800		2805	
	Gly Ala	Gly Thr Cys	Cys Cys	Gly Cys Thr Cys	Ala	Gly Ala Ala
	2810		2815		2820	
35	Gly Ala	Ala Cys Thr	Cys Gly	Thr Cys Ala Ala	Gly	Ala Ala Gly
	2825		2830		2835	
40	Gly Cys	Gly Ala Thr	Ala Gly	Ala Ala Gly Gly	Cys	Gly Ala Thr
	2840		2845		2850	
45	Gly Cys	Gly Cys Thr	Gly Cys	Gly Ala Ala Thr	Cys	Gly Gly Gly
	2855		2860		2865	
	Ala Gly	Cys Gly Gly	Cys Gly	Ala Thr Ala Cys	Cys	Gly Thr Ala
	2870		2875		2880	
50	Ala Ala	Gly Cys Ala	Cys Gly	Ala Gly Gly Ala	Ala	Gly Cys Gly
	2885		2890		2895	
55	Gly Thr	Cys Ala Gly	Cys Cys	Cys Ala Thr Thr	Cys	Gly Cys Cys
	2900		2905		2910	
	Gly Cys	Cys Ala Ala	Gly Cys	Thr Cys Thr Thr	Cys	Ala Gly Cys
	2915		2920		2925	
60	Ala Ala	Thr Ala Thr	Cys Ala	Cys Gly Gly Gly	Thr	Ala Gly Cys
	2930		2935		2940	

ES 2 295 404 T3

	Cys	Ala	Ala	Cys	Gly	Cys	Thr	Ala	Thr	Gly	Thr	Cys	Cys	Thr	Gly
		2945					2950					2955			
5	Ala	Thr	Ala	Gly	Cys	Gly	Gly	Thr	Cys	Cys	Gly	Cys	Cys	Ala	Cys
		2960					2965					2970			
10	Ala	Cys	Cys	Cys	Ala	Gly	Cys	Cys	Gly	Gly	Cys	Cys	Ala	Cys	Ala
		2975					2980					2985			
15	Gly	Thr	Cys	Gly	Ala	Thr	Gly	Ala	Ala	Thr	Cys	Cys	Ala	Gly	Ala
		2990					2995					3000			
20	Ala	Ala	Ala	Gly	Cys	Gly	Gly	Cys	Cys	Ala	Thr	Thr	Thr	Thr	Cys
		3005					3010					3015			
25	Cys	Ala	Cys	Cys	Ala	Thr	Gly	Ala	Thr	Ala	Thr	Thr	Cys	Gly	Gly
		3020					3025					3030			
30	Cys	Ala	Ala	Gly	Cys	Ala	Gly	Gly	Cys	Ala	Thr	Cys	Gly	Cys	Cys
		3035					3040					3045			
35	Ala	Thr	Gly	Ala	Gly	Thr	Cys	Ala	Cys	Gly	Ala	Cys	Gly	Ala	Gly
		3050					3055					3060			
40	Ala	Thr	Cys	Cys	Thr	Cys	Gly	Cys	Cys	Gly	Thr	Cys	Gly	Gly	Gly
		3065					3070					3075			
45	Cys	Ala	Thr	Gly	Cys	Gly	Cys	Gly	Cys	Cys	Thr	Thr	Gly	Ala	Gly
		3080					3085					3090			
50	Cys	Cys	Thr	Gly	Gly	Cys	Gly	Ala	Ala	Cys	Ala	Gly	Thr	Thr	Cys
		3095					3100					3105			
55	Gly	Gly	Cys	Thr	Gly	Gly	Cys	Gly	Cys	Gly	Ala	Gly	Cys	Cys	Cys
		3110					3115					3120			
60	Cys	Thr	Gly	Ala	Thr	Gly	Cys	Thr	Cys	Thr	Thr	Cys	Gly	Thr	Cys
		3125					3130					3135			
65	Cys	Ala	Gly	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Cys	Cys	Thr	Gly	Ala	Thr	Cys
		3140					3145					3150			
70	Gly	Ala	Cys	Ala	Ala	Gly	Ala	Cys	Cys	Gly	Gly	Cys	Thr	Thr	Cys
		3155					3160					3165			
75	Cys	Ala	Thr	Cys	Cys	Gly	Ala	Gly	Thr	Ala	Cys	Gly	Thr	Gly	Cys
		3170					3175					3180			
80	Thr	Cys	Gly	Cys	Thr	Cys	Gly	Ala	Thr	Gly	Cys	Gly	Ala	Thr	Gly
		3185					3190					3195			

ES 2 295 404 T3

	Thr	Thr	Thr	Cys	Gly	Cys	Thr	Thr	Gly	Gly	Thr	Gly	Gly	Thr	Cys
	3200						3205					3210			
5	Gly	Ala	Ala	Thr	Gly	Gly	Gly	Cys	Ala	Gly	Gly	Thr	Ala	Gly	Cys
	3215						3220					3225			
10	Cys	Gly	Gly	Ala	Thr	Cys	Ala	Ala	Gly	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Gly
	3230						3235					3240			
15	Cys	Ala	Gly	Cys	Cys	Gly	Cys	Cys	Gly	Cys	Ala	Thr	Thr	Gly	Cys
	3245						3250					3255			
	Ala	Thr	Cys	Ala	Gly	Cys	Cys	Ala	Thr	Gly	Ala	Thr	Gly	Gly	Ala
	3260						3265					3270			
20	Thr	Ala	Cys	Thr	Thr	Thr	Cys	Thr	Cys	Gly	Gly	Cys	Ala	Gly	Gly
	3275						3280					3285			
25	Ala	Gly	Cys	Ala	Ala	Gly	Gly	Thr	Gly	Ala	Gly	Ala	Thr	Gly	Ala
	3290						3295					3300			
	Cys	Ala	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Thr	Cys	Cys	Thr	Gly	Cys	Cys	Cys
	3305						3310					3315			
30	Cys	Gly	Gly	Cys	Ala	Cys	Thr	Thr	Cys	Gly	Cys	Cys	Cys	Ala	Ala
	3320						3325					3330			
35	Thr	Ala	Gly	Cys	Ala	Gly	Cys	Cys	Ala	Gly	Thr	Cys	Cys	Cys	Thr
	3335						3340					3345			
40	Thr	Cys	Cys	Cys	Gly	Cys	Thr	Thr	Cys	Ala	Gly	Thr	Gly	Ala	Cys
	3350						3355					3360			
45	Ala	Ala	Cys	Gly	Thr	Cys	Gly	Ala	Gly	Cys	Ala	Cys	Ala	Gly	Cys
	3365						3370					3375			
	Thr	Gly	Cys	Gly	Cys	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Ala	Cys	Gly	Cys	Cys
	3380						3385					3390			
50	Cys	Gly	Thr	Cys	Gly	Thr	Gly	Gly	Cys	Cys	Ala	Gly	Cys	Cys	Ala
	3395						3400					3405			
55	Cys	Gly	Ala	Thr	Ala	Gly	Cys	Cys	Gly	Cys	Gly	Cys	Thr	Gly	Cys
	3410						3415					3420			
	Cys	Thr	Cys	Gly	Thr	Cys	Cys	Thr	Gly	Cys	Ala	Ala	Thr	Thr	Cys
	3425						3430					3435			
60	Ala	Thr	Thr	Cys	Ala	Gly	Gly	Ala	Cys	Ala	Cys	Cys	Gly	Gly	Ala
	3440						3445					3450			

ES 2 295 404 T3

	Cys	Ala	Gly	Gly	Thr	Cys	Gly	Gly	Thr	Cys	Thr	Thr	Gly	Ala	Cys
	3455						3460					3465			
5	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Cys	Cys	Gly	Gly	Gly	Cys	Gly
	3470						3475					3480			
10	Cys	Cys	Cys	Cys	Thr	Gly	Cys	Gly	Cys	Thr	Gly	Ala	Cys	Ala	Gly
	3485						3490					3495			
15	Cys	Cys	Gly	Gly	Ala	Ala	Cys	Ala	Cys	Gly	Gly	Cys	Gly	Gly	Cys
	3500						3505					3510			
	Ala	Thr	Cys	Ala	Gly	Ala	Gly	Cys	Ala	Gly	Cys	Cys	Gly	Ala	Thr
	3515						3520					3525			
20	Thr	Gly	Thr	Cys	Thr	Gly	Thr	Thr	Gly	Thr	Gly	Cys	Cys	Cys	Ala
	3530						3535					3540			
25	Gly	Thr	Cys	Ala	Thr	Ala	Gly	Cys	Cys	Gly	Ala	Ala	Thr	Ala	Gly
	3545						3550					3555			
30	Cys	Cys	Thr	Cys	Thr	Cys	Cys	Ala	Cys	Cys	Cys	Ala	Ala	Gly	Cys
	3560						3565					3570			
	Gly	Gly	Cys	Cys	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Cys	Cys	Thr	Gly	Cys
	3575						3580					3585			
35	Gly	Thr	Gly	Cys	Ala	Ala	Thr	Cys	Cys	Ala	Thr	Cys	Thr	Thr	Gly
	3590						3595					3600			
40	Thr	Thr	Cys	Ala	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gly	Cys	Gly	Ala	Ala	Ala
	3605						3610					3615			
45	Cys	Gly	Ala	Thr	Cys	Cys	Thr	Cys	Ala	Thr	Cys	Cys	Thr	Gly	Thr
	3620						3625					3630			
	Cys	Thr	Cys	Thr	Thr	Gly	Ala	Thr	Cys	Thr	Gly	Ala	Thr	Cys	Thr
	3635						3640					3645			
50	Thr	Gly	Ala	Thr	Cys	Cys	Cys	Cys	Thr	Gly	Cys	Gly	Cys	Cys	Ala
	3650						3655					3660			
55	Thr	Cys	Ala	Gly	Ala	Thr	Cys	Cys	Thr	Thr	Gly	Gly	Cys	Gly	Gly
	3665						3670					3675			
60	Cys	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Cys	Cys	Ala	Thr	Cys	Cys	Ala
	3680						3685					3690			
65	Gly	Thr	Thr	Thr	Ala	Cys	Thr	Thr	Thr	Gly	Cys	Ala	Gly	Gly	Gly
	3695						3700					3705			

ES 2 295 404 T3

	Cys	Thr	Thr	Cys	Cys	Cys	Ala	Ala	Cys	Cys	Thr	Thr	Ala	Cys	Cys
		3710					3715					3720			
5	Ala	Gly	Ala	Gly	Gly	Gly	Cys	Gly	Cys	Cys	Cys	Cys	Ala	Gly	Cys
		3725					3730					3735			
10	Thr	Gly	Gly	Cys	Ala	Ala	Thr	Thr	Cys	Cys	Gly	Gly	Thr	Thr	Cys
		3740					3745					3750			
15	Gly	Cys	Thr	Thr	Gly	Cys	Thr	Gly	Thr	Cys	Cys	Ala	Thr	Ala	Ala
		3755					3760					3765			
20	Ala	Ala	Cys	Cys	Gly	Cys	Cys	Cys	Ala	Gly	Thr	Cys	Thr	Ala	Gly
		3770					3775					3780			
25	Cys	Thr	Ala	Thr	Cys	Gly	Cys	Cys	Ala	Thr	Gly	Thr	Ala	Ala	Gly
		3785					3790					3795			
30	Cys	Cys	Cys	Ala	Cys	Thr	Gly	Cys	Ala	Ala	Gly	Cys	Thr	Ala	Cys
		3800					3805					3810			
35	Cys	Thr	Gly	Cys	Thr	Thr	Thr	Cys	Thr	Cys	Thr	Thr	Thr	Gly	Cys
		3815					3820					3825			
40	Gly	Cys	Thr	Thr	Gly	Cys	Gly	Thr	Thr	Thr	Thr	Cys	Cys	Cys	Thr
		3830					3835					3840			
45	Thr	Gly	Thr	Cys	Cys	Ala	Gly	Ala	Thr	Ala	Gly	Cys	Cys	Cys	Ala
		3845					3850					3855			
50	Gly	Thr	Ala	Gly	Cys	Thr	Gly	Ala	Cys	Ala	Thr	Thr	Cys	Ala	Thr
		3860					3865					3870			
55	Cys	Cys	Gly	Gly	Gly	Gly	Thr	Cys	Ala	Gly	Cys	Ala	Cys	Cys	Gly
		3875					3880					3885			
60	Thr	Thr	Thr	Cys	Thr	Gly	Cys	Gly	Gly	Ala	Cys	Thr	Gly	Gly	Cys
		3890					3895					3900			
65	Thr	Thr	Thr	Cys	Thr	Ala	Cys	Gly	Thr	Gly	Thr	Thr	Cys	Cys	Gly
		3905					3910					3915			
70	Cys	Thr	Thr	Cys	Cys	Thr	Thr	Thr	Ala	Gly	Cys	Ala	Gly	Cys	Cys
		3920					3925					3930			
75	Cys	Thr	Thr	Gly	Cys	Gly	Cys	Cys	Cys	Thr	Gly	Ala	Gly	Thr	Gly
		3935					3940					3945			
80	Cys	Thr	Thr	Gly	Cys	Gly	Gly	Cys	Ala	Gly	Cys	Gly	Thr	Gly	Ala
		3950					3955					3960			

ES 2 295 404 T3

	Ala Gly	Cys Thr	Ala Cys	Ala Thr	Ala Thr	Ala Thr	Gly Thr	Gly
	3965			3970		3975		
5	Ala Thr	Cys Cys	Gly Gly	Gly Cys	Ala Ala	Ala Thr	Cys Gly	Cys
	3980			3985		3990		
10	Thr Gly	Ala Ala	Thr Ala	Thr Thr	Cys Cys	Thr Thr	Thr Thr	Gly
	3995			4000		4005		
15	Thr Cys	Thr Cys	Cys Gly	Ala Cys	Cys Cys	Ala Thr	Cys Ala	Gly Gly
	4010			4015		4020		
	Cys Ala	Cys Cys	Thr Gly	Ala Gly	Thr Cys	Gly Cys	Thr Gly	Thr
	4025			4030		4035		
20	Cys Thr	Thr Thr	Thr Thr	Cys Cys	Gly Thr	Gly Ala	Cys Ala	Thr Thr
	4040			4045		4050		
25	Cys Ala	Gly Thr	Thr Cys	Gly Cys	Cys Thr	Gly Cys	Gly Cys	Thr Cys
	4055			4060		4065		
	Ala Cys	Gly Gly	Cys Thr	Cys Thr	Gly Gly	Cys Ala	Gly Thr	Gly
	4070			4075		4080		
30	Ala Ala	Thr Gly	Gly Gly	Gly Gly	Gly Thr	Ala Ala	Ala Thr	Gly Gly
	4085			4090		4095		
35	Cys Ala	Cys Thr	Ala Cys	Ala Cys	Gly Gly	Cys Gly	Cys Cys	Thr Thr
	4100			4105		4110		
40	Thr Thr	Ala Thr	Gly Gly	Ala Thr	Thr Thr	Cys Ala	Thr Gly	Cys Ala
	4115			4120		4125		
	Ala Gly	Gly Ala	Ala Ala	Cys Cys	Thr Ala	Cys Cys	Cys Ala	Thr Ala
	4130			4135		4140		
45	Ala Thr	Ala Cys	Ala Ala	Gly Cys	Ala Ala	Ala Ala	Gly Cys	Cys Cys
	4145			4150		4155		
50	Gly Thr	Cys Ala	Cys Gly	Gly Gly	Gly Cys	Thr Thr	Cys Thr	Cys Ala
	4160			4165		4170		
55	Gly Gly	Gly Cys	Gly Thr	Thr Thr	Thr Thr	Ala Thr	Gly Gly	Cys Gly
	4175			4180		4185		
	Gly Gly	Thr Cys	Thr Gly	Cys Cys	Thr Ala	Thr Gly	Thr Gly	Gly Thr
	4190			4195		4200		
60	Gly Cys	Thr Ala	Thr Cys	Thr Thr	Gly Ala	Cys Thr	Thr Thr	Thr Thr
	4205			4210		4215		
65								

ES 2 295 404 T3

Gly Cys Thr Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr Cys
 4220 4225 4230
 5
 Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly Ala Thr Thr Thr Thr
 4235 4240 4245
 10
 Cys Cys Ala Gly Thr Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Cys Thr Thr
 4250 4255 4260
 15
 Cys Gly Gly Ala Thr Thr Ala Thr Cys Cys Cys Gly Thr Gly Ala
 4265 4270 4275
 20
 Cys Ala Gly Gly Thr Cys Ala Thr Thr Cys Ala Gly Ala Cys Thr
 4280 4285 4290
 25
 Gly Gly Cys Thr Ala Ala Thr Gly Cys Ala Cys Cys Cys Ala Gly
 4295 4300 4305
 30
 Thr Ala Ala Gly Gly Cys Ala Gly Cys Gly Gly Thr Ala Thr Cys
 4310 4315 4320
 35
 Ala Thr Cys Ala Ala Cys Ala Gly Gly Cys Thr Thr Ala Cys Cys
 4325 4330 4335
 40
 Cys Gly Thr Cys Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Cys Gly Ala Ala
 4340 4345 4350
 45
 Gly Ala Cys Gly Thr Gly Cys Gly Thr Ala Ala Cys Gly Thr Ala
 4355 4360 4365
 50
 Thr Gly Cys Ala Thr Gly Gly Thr Cys Thr Cys Cys Cys Cys Ala
 4370 4375 4380
 55
 Thr Gly Cys Gly Ala Gly Ala Gly Thr Ala Gly Gly Gly Ala Ala
 4385 4390 4395
 60
 Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Thr Cys Ala Ala Ala
 4400 4405 4410
 65
 Thr Ala Ala Ala Ala Cys Gly Ala Ala Ala Gly Gly Cys Thr Cys
 4415 4420 4425
 70
 Ala Gly Thr Cys Gly Ala Ala Ala Gly Ala Cys Thr Gly Gly Gly
 4430 4435 4440
 75
 Cys Cys Thr Thr Thr Cys Gly Thr Thr Thr Thr Ala Thr Cys Thr
 4445 4450 4455
 80
 Gly Thr Thr Gly Thr Thr Thr Gly Thr Cys Gly Gly Thr Gly Ala
 4460 4465 4470

ES 2 295 404 T3

	Ala Cys Gly Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Ala Gly Thr Ala	
	4475 4480 4485	
5	Gly Gly Ala Cys Ala Ala Ala Thr Cys Cys Gly Cys Cys Gly Gly	
	4490 4495 4500	
10	Gly Ala Gly Cys Gly Gly Ala Thr Thr Thr Gly Ala Ala Cys Gly	
	4505 4510 4515	
15	Thr Thr Gly Cys Gly Ala Ala Gly Cys Ala Ala Cys Gly Gly Cys	
	4520 4525 4530	
	Cys Cys Gly Gly Ala Gly Gly Gly Thr Gly Gly Cys Gly Gly Gly	
	4535 4540 4545	
20	Cys Ala Gly Gly Ala Cys Gly Cys Cys Cys Gly Cys Cys Ala Thr	
	4550 4555 4560	
25	Ala Ala Ala Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Thr Cys	
	4565 4570 4575	
30	Ala Ala Ala Thr Thr Ala Ala Gly Cys Ala Gly Ala Ala Gly Gly	
	4580 4585 4590	
	Cys Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Ala Cys Gly Gly Ala Thr Gly	
	4595 4600 4605	
35	Gly Cys Cys Thr Thr Thr Thr Thr Gly Cys Gly Thr Thr Thr Cys	
	4610 4615 4620	
40	Thr Ala Cys Ala Ala Ala Cys Thr Cys Thr Thr Thr Thr Gly Thr	
	4625 4630 4635	
45	Thr Thr Ala Thr Thr Thr Thr Thr Cys Thr Ala Ala Ala Thr Ala	
	4640 4645 4650	
	Cys Ala Thr Thr Cys Ala Ala Ala Thr Ala Thr Gly Gly Ala Cys	
	4655 4660 4665	
50	Gly Thr Cys Gly Thr Ala Cys Thr Thr Ala Ala Cys Thr Thr Thr	
	4670 4675 4680	
55	Thr Ala Ala Ala Gly Thr Ala Thr Gly Gly Gly Cys Ala Ala Thr	
	4685 4690 4695	
	Cys Ala Ala Thr Thr Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Thr Thr Ala	
	4700 4705 4710	
60	Ala Ala Ala Thr Thr Gly Cys Thr Thr Thr Ala Gly Ala Ala Ala	
	4715 4720 4725	

ES 2 295 404 T3

	Thr	Ala	Cys	Thr	Thr	Thr	Gly	Gly	Cys	Ala	Gly	Cys	Gly	Gly	Thr
	4730						4735					4740			
5	Thr	Thr	Gly	Thr	Thr	Gly	Thr	Ala	Thr	Thr	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr
	4745						4750					4755			
10	Thr	Cys	Ala	Thr	Thr	Thr	Gly	Cys	Gly	Cys	Ala	Thr	Thr	Gly	Gly
	4760						4765					4770			
15	Thr	Thr	Ala	Ala	Ala	Thr	Gly	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Thr	Gly	Ala
	4775						4780					4785			
20	Cys	Cys	Gly	Thr	Gly	Cys	Gly	Cys	Thr	Thr	Ala	Cys	Thr	Ala	Cys
	4790						4795					4800			
25	Ala	Gly	Cys	Cys	Thr	Ala	Ala	Thr	Ala	Thr	Thr	Thr	Thr	Thr	Gly
	4805						4810					4815			
30	Ala	Ala	Ala	Thr	Ala	Thr	Cys	Cys	Cys	Ala	Ala	Gly	Ala	Gly	Cys
	4820						4825					4830			
35	Thr	Thr	Thr	Thr	Thr	Cys	Cys	Thr	Thr	Cys	Gly	Cys	Ala	Thr	Gly
	4835						4840					4845			
40	Cys	Cys	Cys	Ala	Cys	Gly	Cys	Thr	Ala	Ala	Ala	Cys	Ala	Thr	Thr
	4850						4855					4860			
45	Cys	Thr	Thr	Thr	Thr	Thr	Cys	Thr	Cys	Thr	Thr	Thr	Thr	Gly	Gly
	4865						4870					4875			
50	Thr	Thr	Ala	Ala	Ala	Thr	Cys	Gly	Thr	Thr	Gly	Thr	Thr	Thr	Gly
	4880						4885					4890			
55	Ala	Thr	Thr	Thr	Ala	Thr	Thr	Ala	Thr	Thr	Thr	Gly	Cys	Thr	Ala
	4895						4900					4905			
60	Thr	Ala	Thr	Thr	Thr	Ala	Thr	Thr	Thr	Thr	Thr	Cys	Gly	Ala	Thr
	4910						4915					4920			
65	Ala	Ala	Thr	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Ala	Cys	Thr	Ala	Gly	Ala	Gly
	4925						4930					4935			
70	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Ala	Cys	Ala	Ala	Thr	Thr	Ala	Ala	Thr	Gly
	4940						4945					4950			
75	Gly	Thr	Ala	Thr	Gly	Thr	Thr	Cys	Ala	Thr	Ala	Cys	Ala	Cys	Gly
	4955						4960					4965			
80	Cys	Ala	Thr	Gly	Thr	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala	Cys
	4970						4975					4980			

ES 2 295 404 T3

	Thr	Ala	Thr	Cys	Thr	Ala	Thr	Ala	Gly	Thr	Thr	Gly	Thr
	4985						4990			4995			
5	Cys	Thr	Thr	Thr	Cys	Thr	Cys	Thr	Gly	Ala	Ala	Thr	Gly
	5000						5005					5010	
10	Cys	Ala	Ala	Ala	Ala	Cys	Thr	Ala	Ala	Gly	Cys	Ala	Thr
	5015						5020					5025	Thr
15	Cys	Gly	Ala	Ala	Gly	Cys	Cys	Ala	Thr	Thr	Ala	Thr	Ala
	5030						5035					5040	Gly
	Cys	Ala	Gly	Thr	Ala	Thr	Gly	Ala	Ala	Thr	Ala	Gly	Gly
	5045						5050					5055	Ala
20	Ala	Ala	Cys	Thr	Ala	Ala	Ala	Cys	Cys	Cys	Ala	Gly	Thr
	5060						5065					5070	Gly
25	Thr	Ala	Ala	Gly	Ala	Cys	Cys	Thr	Gly	Ala	Thr	Gly	Ala
	5075						5080					5085	Thr
30	Thr	Cys	Gly	Cys	Thr	Thr	Cys	Thr	Thr	Thr	Ala	Ala	Thr
	5090						5095					5100	Thr
	Cys	Ala	Thr	Thr	Thr	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Thr	Thr	Thr
	5105						5110					5115	Thr
35	Thr	Ala	Thr	Thr	Thr	Ala	Cys	Ala	Gly	Cys	Ala	Thr	Thr
	5120						5125					5130	Gly
40	Thr	Thr	Thr	Cys	Ala	Ala	Ala	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr	Cys
	5135						5140					5145	Cys
45	Ala	Ala	Thr	Thr	Ala	Ala	Thr	Cys	Gly	Gly	Thr	Gly	Ala
	5150						5155					5160	Ala
	Gly	Ala	Thr	Thr	Gly	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Ala	Gly	Ala
	5165						5170					5175	Ala
50	Ala	Ala	Thr	Cys	Thr	Ala	Cys	Thr	Ala	Thr	Ala	Gly	Gly
	5180						5185					5190	Ala
55	Cys	Ala	Thr	Ala	Thr	Thr	Thr	Thr	Ala	Thr	Thr	Ala	Ala
	5195						5200					5205	Ala
	Thr	Ala	Gly	Cys	Gly	Thr	Cys	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Ala
	5210						5215					5220	Ala
60	Ala	Thr	Thr	Gly	Cys	Cys	Thr	Cys	Cys	Ala	Thr	Thr	Thr
	5225						5230					5235	Thr

ES 2 295 404 T3

	Thr	Ala	Gly	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Thr	Thr	Ala	Thr	Cys	Cys	Ala
	5240						5245						5250		
5	Gly	Ala	Ala	Thr	Thr	Gly	Ala	Ala	Ala	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Gly
	5255						5260						5265		
10	Ala	Thr	Thr	Thr	Ala	Ala	Cys	Cys	Ala	Thr	Ala	Gly	Ala	Ala	Thr
	5270						5275						5280		
15	Gly	Ala	Gly	Gly	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala	Thr	Gly	Ala	Thr	Cys	Gly
	5285						5290						5295		
20	Cys	Gly	Ala	Gly	Thr	Ala	Ala	Ala	Thr	Ala	Ala	Thr	Ala	Thr	Thr
	5300						5305						5310		
25	Cys	Ala	Cys	Ala	Ala	Thr	Gly	Thr	Ala	Cys	Cys	Ala	Thr	Thr	Thr
	5315						5320						5325		
30	Thr	Ala	Gly	Thr	Cys	Ala	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Gly	Ala	Thr	Ala
	5330						5335						5340		
35	Ala	Gly	Cys	Ala	Thr	Thr	Gly	Ala	Thr	Thr	Ala	Ala	Thr	Ala	Thr
	5345						5350						5355		
40	Cys	Ala	Thr	Thr	Ala	Thr	Thr	Gly	Cys	Thr	Thr	Cys	Thr	Ala	Cys
	5360						5365						5370		
45	Ala	Gly	Gly	Cys	Thr	Thr	Thr	Ala	Ala	Thr	Thr	Thr	Thr	Ala	Thr
	5375						5380						5385		
50	Thr	Ala	Ala	Thr	Thr	Ala	Thr	Thr	Cys	Thr	Gly	Thr	Ala	Ala	Gly
	5390						5395						5400		
55	Thr	Gly	Thr	Cys	Gly	Thr	Cys	Gly	Gly	Cys	Ala	Thr	Thr	Thr	Ala
	5405						5410						5415		
60	Thr	Gly	Thr	Cys	Thr	Thr	Thr	Cys	Ala	Thr	Ala	Cys	Cys	Cys	Ala
	5420						5425						5430		
65	Thr	Cys	Thr	Cys	Thr	Thr	Thr	Ala	Thr	Cys	Cys	Thr	Thr	Ala	Cys
	5435						5440						5445		
	Cys	Thr	Ala	Thr	Thr	Gly	Thr	Thr	Thr	Gly	Thr	Cys	Gly	Cys	Ala
	5450						5455						5460		
	Ala	Gly	Thr	Thr	Thr	Thr	Gly	Cys	Gly	Thr	Gly	Thr	Thr	Ala	Thr
	5465						5470						5475		
	Ala	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Thr	Ala	Ala	Ala	Ala	Cys	Gly	Gly
	5480						5485						5490		

ES 2 295 404 T3

	Thr	Ala	Ala	Thr	Ala	Gly	Ala	Thr	Thr	Gly	Ala	Cys	Ala	Thr	Thr
	5495						5500					5505			
5	Thr	Gly	Ala	Thr	Thr	Cys	Thr	Ala	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala	Thr	Thr
	5510						5515					5520			
10	Gly	Gly	Ala	Thr	Thr	Thr	Thr	Thr	Gly	Thr	Cys	Ala	Cys	Ala	Cys
	5525						5530					5535			
15	Thr	Ala	Thr	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr	Cys	Gly	Cys	Thr	Thr	Gly	Ala
	5540						5545					5550			
20	Ala	Ala	Thr	Ala	Cys	Ala	Ala	Thr	Thr	Gly	Thr	Thr	Thr	Ala	Ala
	5555						5560					5565			
25	Cys	Ala	Thr	Ala	Ala	Gly	Thr	Ala	Cys	Cys	Thr	Gly	Thr	Ala	Gly
	5570						5575					5580			
30	Gly	Ala	Thr	Cys	Gly	Thr	Ala	Cys	Ala	Gly	Gly	Thr	Thr	Thr	Ala
	5585						5590					5595			
35	Cys	Gly	Cys	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Gly	Gly	Thr	Thr
	5600						5605					5610			
40	Thr	Gly	Thr	Thr	Ala	Thr	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Ala	Thr	Thr	Ala
	5615						5620					5625			
45	Ala	Thr	Cys	Gly	Ala	Thr	Thr	Thr	Gly	Ala	Thr	Thr	Cys	Thr	Ala
	5630						5635					5640			
50	Gly	Ala	Thr	Thr	Thr	Gly	Thr	Thr	Thr	Thr	Ala	Ala	Cys	Thr	Ala
	5645						5650					5655			
55	Ala	Thr	Thr	Ala	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Gly	Gly	Ala	Ala	Thr	Ala
	5660						5665					5670			
60	Ala	Cys	Ala	Thr	Ala	Thr	Gly	Ala	Thr	Cys	Gly	Cys	Thr	Cys	Cys
	5675						5680					5685			
65	Ala	Cys	Cys	Ala	Thr	Gly	Cys	Ala	Cys	Cys	Ala	Gly	Thr	Gly	Ala
	5690						5695					5700			
70	Gly	Ala	Ala	Gly	Cys	Ala	Thr	Thr	Ala	Thr	Gly	Ala	Gly	Cys	Ala
	5705						5710					5715			
75	Thr	Cys	Thr	Gly	Gly	Gly	Ala	Cys	Gly	Gly	Thr	Gly	Cys	Thr	Gly
	5720						5725					5730			
80	Thr	Ala	Ala	Cys	Ala	Ala	Ala	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Ala	Cys	Cys
	5735						5740					5745			

ES 2 295 404 T3

	Ala	Gly	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Thr	Ala	Cys	Ala	Thr	Gly	Thr	Cys
		5750					5755					5760			
5	Thr	Thr	Cys	Thr	Ala	Ala	Ala	Thr	Gly	Cys	Ala	Cys	Thr	Ala	Cys
		5765					5770					5775			
10	Thr	Ala	Cys	Cys	Thr	Cys	Thr	Gly	Ala	Cys	Ala	Gly	Thr	Gly	Thr
		5780					5785					5790			
15	Ala	Thr	Gly	Thr	Cys	Thr	Gly	Cys	Cys	Cys	Thr	Gly	Thr	Gly	Gly
		5795					5800					5805			
20	Cys	Cys	Cys	Gly	Gly	Ala	Thr	Gly	Ala	Ala	Thr	Ala	Cys	Thr	Thr
		5810					5815					5820			
25	Gly	Gly	Ala	Thr	Ala	Gly	Cys	Thr	Gly	Gly	Ala	Ala	Thr	Gly	Ala
		5825					5830					5835			
30	Ala	Gly	Ala	Ala	Gly	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala	Thr	Gly	Cys	Thr	Thr
		5840					5845					5850			
35	Gly	Cys	Thr	Gly	Cys	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala	Gly	Thr	Thr	Thr	Gly
		5855					5860					5865			
40	Thr	Gly	Ala	Thr	Ala	Cys	Ala	Gly	Gly	Cys	Ala	Ala	Gly	Gly	Cys
		5870					5875					5880			
45	Cys	Cys	Thr	Gly	Gly	Thr	Gly	Gly	Cys	Cys	Gly	Thr	Gly	Gly	Thr
		5885					5890					5895			
50	Cys	Gly	Cys	Cys	Gly	Gly	Cys	Ala	Ala	Cys	Ala	Gly	Thr	Ala	Cys
		5900					5905					5910			
55	Gly	Ala	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys	Gly	Gly	Cys	Gly	Cys	Thr	Gly
		5915					5920					5925			
60	Cys	Gly	Cys	Gly	Thr	Gly	Cys	Ala	Cys	Gly	Gly	Cys	Thr	Gly	Gly
		5930					5935					5940			
65	Gly	Thr	Ala	Cys	Cys	Ala	Cys	Thr	Gly	Gly	Ala	Gly	Cys	Cys	Ala
		5945					5950					5955			
	Gly	Gly	Ala	Cys	Thr	Gly	Cys	Gly	Ala	Gly	Thr	Gly	Cys	Thr	Gly
		5960					5965					5970			
	Cys	Cys	Gly	Cys	Cys	Gly	Cys	Ala	Ala	Cys	Ala	Cys	Cys	Gly	Ala
		5975					5980					5985			
	Gly	Thr	Gly	Cys	Gly	Cys	Gly	Cys	Cys	Gly	Gly	Gly	Cys	Cys	Thr
		5990					5995					6000			

ES 2 295 404 T3

	Gly	Gly	Gly	Cys	Gly	Cys	Cys	Cys	Ala	Gly	Cys	Ala	Cys	Cys	Cys
		6005					6010					6015			
5	Gly	Thr	Thr	Gly	Cys	Ala	Gly	Cys	Thr	Cys	Ala	Ala	Cys	Ala	Ala
		6020					6025					6030			
10	Gly	Gly	Ala	Cys	Ala	Cys	Ala	Gly	Thr	Gly	Thr	Gly	Cys	Ala	Ala
		6035					6040					6045			
15	Ala	Cys	Cys	Thr	Thr	Gly	Cys	Cys	Thr	Thr	Gly	Cys	Ala	Gly	Gly
		6050					6055					6060			
	Cys	Thr	Ala	Cys	Thr	Thr	Cys	Thr	Cys	Thr	Gly	Ala	Thr	Gly	Cys
		6065					6070					6075			
20	Cys	Thr	Thr	Thr	Thr	Cys	Cys	Thr	Cys	Cys	Ala	Cys	Gly	Gly	Ala
		6080					6085					6090			
25	Cys	Ala	Ala	Ala	Thr	Gly	Cys	Ala	Gly	Ala	Cys	Cys	Cys	Thr	Gly
		6095					6100					6105			
30	Gly	Ala	Cys	Cys	Ala	Ala	Cys	Thr	Gly	Thr	Ala	Cys	Cys	Thr	Thr
		6110					6115					6120			
	Cys	Cys	Thr	Thr	Gly	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	Gly	Ala	Gly	Thr
		6125					6130					6135			
35	Ala	Gly	Ala	Ala	Cys	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gly	Gly	Gly	Ala	Cys
		6140					6145					6150			
40	Ala	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Thr	Cys	Cys	Gly	Ala	Thr	Gly	Thr
		6155					6160					6165			
45	Gly	Gly	Thr	Thr	Thr	Gly	Cys	Ala	Gly	Thr	Thr	Cys	Thr	Thr	Cys
		6170					6175					6180			
	Thr	Cys	Thr	Gly	Cys	Cys	Ala	Gly	Cys	Thr	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala
		6185					6190					6195			
50	Ala	Cys	Cys	Ala	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Thr	Gly	Ala	Ala	Cys	Cys
		6200					6205					6210			
55	Cys	Cys	Ala	Thr	Gly	Thr	Thr	Thr	Ala	Cys	Gly	Thr	Cys	Gly	Ala
		6215					6220					6225			
	Cys	Ala	Ala	Ala	Ala	Cys	Thr	Cys	Ala	Cys	Ala	Cys	Ala	Thr	Gly
		6230					6235					6240			
60	Thr	Cys	Cys	Ala	Cys	Cys	Thr	Thr	Gly	Thr	Cys	Cys	Ala	Gly	Cys
		6245					6250					6255			

ES 2 295 404 T3

	Thr	Cys	Cys	Gly	Gly	Ala	Ala	Cys	Thr	Cys	Cys	Thr	Gly	Gly	Gly
	6260						6265					6270			
5	Gly	Gly	Gly	Ala	Cys	Cys	Gly	Thr	Cys	Ala	Gly	Thr	Cys	Thr	Thr
	6275						6280					6285			
10	Cys	Cys	Thr	Cys	Thr	Thr	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala
	6290						6295					6300			
15	Ala	Cys	Cys	Cys	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Cys	Ala	Cys	Cys	Cys	Thr
	6305						6310					6315			
	Cys	Ala	Thr	Gly	Ala	Thr	Cys	Thr	Cys	Cys	Cys	Gly	Gly	Ala	Cys
	6320						6325					6330			
20	Cys	Cys	Cys	Thr	Gly	Ala	Gly	Gly	Thr	Cys	Ala	Cys	Ala	Thr	Gly
	6335						6340					6345			
25	Cys	Gly	Thr	Gly	Gly	Thr	Gly	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	Cys	Gly	Thr
	6350						6355					6360			
	Gly	Ala	Gly	Cys	Cys	Ala	Cys	Gly	Ala	Ala	Gly	Ala	Cys	Cys	Cys
	6365						6370					6375			
30	Thr	Gly	Ala	Gly	Gly	Thr	Cys	Ala	Ala	Gly	Thr	Thr	Cys	Ala	Ala
	6380						6385					6390			
35	Cys	Thr	Gly	Gly	Thr	Ala	Cys	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	Cys	Gly	Gly
	6395						6400					6405			
40	Cys	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	Gly	Gly	Thr	Gly	Cys	Ala	Thr	Ala	Ala
	6410						6415					6420			
45	Thr	Gly	Cys	Cys	Ala	Ala	Gly	Ala	Cys	Ala	Ala	Ala	Gly	Cys	Cys
	6425						6430					6435			
	Gly	Cys	Gly	Gly	Gly	Ala	Gly	Gly	Ala	Gly	Cys	Ala	Gly	Thr	Ala
	6440						6445					6450			
50	Cys	Ala	Ala	Cys	Ala	Gly	Cys	Ala	Cys	Gly	Thr	Ala	Cys	Cys	Gly
	6455						6460					6465			
55	Thr	Gly	Thr	Gly	Gly	Thr	Cys	Ala	Gly	Cys	Gly	Thr	Cys	Cys	Thr
	6470						6475					6480			
	Cys	Ala	Cys	Cys	Gly	Thr	Cys	Cys	Thr	Gly	Cys	Ala	Cys	Cys	Ala
	6485						6490					6495			
60	Gly	Gly	Ala	Cys	Thr	Gly	Gly	Cys	Thr	Gly	Ala	Ala	Thr	Gly	Gly
	6500						6505					6510			

ES 2 295 404 T3

Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly Thr Ala Cys Ala Ala Gly Thr Gly
 6515 6520 6525
 5
 Cys Ala Ala Gly Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala Ala
 6530 6535 6540
 10
 Ala Gly Cys Cys Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys
 6545 6550 6555
 15
 Cys Ala Thr Cys Gly Ala Gly Ala Ala Ala Ala Cys Cys Ala Thr
 6560 6565 6570
 20
 Cys Thr Cys Cys Ala Ala Ala Gly Cys Cys Ala Ala Ala Gly Gly
 6575 6580 6585
 25
 Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Ala Gly Ala Ala Cys Cys
 6590 6595 6600
 30
 Ala Cys Ala Gly Gly Thr Gly Thr Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr
 6605 6610 6615
 35
 Gly Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Cys Cys Gly Gly Gly Ala
 6620 6625 6630
 40
 Thr Gly Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala
 6635 6640 6645
 45
 Cys Cys Ala Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys
 6650 6655 6660
 50
 Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Ala Ala Gly Gly
 6665 6670 6675
 55
 Cys Thr Thr Cys Thr Ala Thr Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Ala
 6680 6685 6690
 60
 Cys Ala Thr Cys Gly Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly
 6695 6700 6705
 65
 Gly Gly Ala Gly Ala Gly Cys Ala Ala Thr Gly Gly Gly Cys Ala
 6710 6715 6720
 Gly Cys Cys Gly Gly Ala Gly Ala Ala Cys Ala Ala Cys Thr Ala
 6725 6730 6735
 Cys Ala Ala Gly Ala Cys Cys Ala Cys Gly Cys Cys Thr Cys Cys
 6740 6745 6750
 Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Ala
 6755 6760 6765

ES 2 295 404 T3

	Cys Gly	Gly Cys Thr Cys Cys	Thr Thr Cys Thr Thr	Cys Cys Thr
	6770		6775	6780
5	Cys Thr	Ala Cys Ala Gly Cys	Ala Ala Gly Cys Thr	Cys Ala Cys
	6785		6790	6795
10	Cys Gly	Thr Gly Gly Ala Cys	Ala Ala Gly Ala Gly	Cys Ala Gly
	6800		6805	6810
15	Gly Thr	Gly Gly Cys Ala Gly	Cys Ala Gly Gly Gly	Gly Ala Ala
	6815		6820	6825
20	Cys Gly	Thr Cys Thr Thr Cys	Thr Cys Ala Thr Gly	Cys Thr Cys
	6830		6835	6840
25	Cys Gly	Thr Gly Ala Thr Gly	Cys Ala Thr Gly Ala	Gly Gly Cys
	6845		6850	6855
30	Thr Cys	Thr Gly Cys Ala Cys	Ala Ala Cys Cys Ala	Cys Thr Ala
	6860		6865	6870
35	Cys Ala	Cys Gly Cys Ala Gly	Ala Ala Gly Ala Gly	Cys Cys Thr
	6875		6880	6885
40	Cys Thr	Cys Cys Cys Thr Gly	Thr Cys Thr Cys Cys	Gly Gly Gly
	6890		6895	6900
45	Thr Ala	Ala Ala Thr Ala Ala	Thr Gly Gly Ala Thr	Cys Cys Gly
	6905		6910	6915
50	Cys Gly	Gly Ala Ala Ala Gly	Ala Ala Gly Ala Ala	Gly Ala Ala
	6920		6925	6930
55	Gly Ala	Ala Gly Ala Ala Gly	Ala Ala Ala Gly Cys	Cys Cys Gly
	6935		6940	6945
60	Ala Ala	Ala Gly Gly Ala Ala	Gly Cys Thr Gly Ala	Gly Thr Thr
	6950		6955	6960
65	Gly Gly	Cys Thr Gly Cys Thr	Gly Cys Cys Ala Cys	Cys Gly Cys
	6965		6970	6975
70	Thr Gly	Ala Gly Cys Ala Ala	Thr Ala Ala Cys Thr	Ala Gly Cys
	6980		6985	6990
75	Ala Thr	Ala Ala Cys Cys Cys	Cys Thr Thr Gly Gly	Gly Gly Cys
	6995		7000	7005
80	Cys Thr	Cys Thr Ala Ala Ala	Cys Gly Gly Gly Thr	Cys Thr Thr
	7010		7015	7020

ES 2 295 404 T3

Gly Ala Gly Gly Gly Thr Thr Thr Thr Thr Thr Gly Cys Thr
 7025 7030 7035
 5
 Gly Ala Ala Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Ala Cys Cys Gly Cys
 7040 7045 7050
 10
 Thr Cys Thr Thr Cys Ala Cys Gly Cys Thr Cys Thr Thr Cys Ala
 7055 7060 7065
 15
 Cys Gly Cys Gly Gly Ala Thr Ala Ala Ala Thr Ala Ala Gly Thr
 7070 7075 7080
 Ala Ala Cys Gly Ala Thr Cys Cys Gly Gly Thr Cys Cys Ala Gly
 7085 7090 7095
 20
 Thr Ala Ala Thr Gly Ala Cys Cys Thr Cys Ala Gly Ala Ala Cys
 7100 7105 7110
 25
 Thr Cys Cys Ala Thr Cys Thr Gly Gly Ala Thr Thr Thr Gly Thr
 7115 7120 7125
 30
 Thr Cys Ala Gly Ala Ala Cys Gly Cys Thr Cys Gly Gly Thr Thr
 7130 7135 7140
 Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Gly Gly Cys Gly Thr Thr Thr Thr
 7145 7150 7155
 35
 Thr Thr Ala Thr Thr Gly Gly Thr Gly Ala Gly Ala Ala Thr Cys
 7160 7165 7170
 40
 Gly Cys Ala Gly Cys Ala Ala Cys Thr Thr Gly Thr Cys Gly Cys
 7175 7180 7185
 Gly Cys Cys Ala Ala Thr Cys Gly Ala Gly Cys Cys Ala Thr Gly
 7190 7195 7200
 45
 Thr Cys Gly Thr Cys Gly Thr Cys Ala Ala Cys Gly Ala Cys Cys
 7205 7210 7215
 50
 Cys Cys Cys Cys Ala Thr Thr Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala
 7220 7225 7230
 55
 Gly Cys Ala Ala Gly Cys Ala Gly Cys Ala Thr Thr Gly Ala Gly
 7235 7240 7245
 Ala Ala Cys Thr Thr Thr Gly Gly Ala Ala Thr Cys Cys Ala Gly
 7250 7255 7260
 60
 Thr Cys Cys Cys Thr Cys Thr Thr Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly
 7265 7270 7275
 65
 Cys Thr Gly Ala Cys Cys Gly
 7280 7285

<210> 29

<211> 14

ES 2 295 404 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 29

10 Pro Gly Thr Cys Phe Pro Phe Pro Trp Glu Cys Thr His Ala
 1 5 10

<210> 30
 15 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 30

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

<210> 31
 30 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 31

40 Val Pro Phe Cys Asp Leu Leu Thr Lys His Cys Phe Glu Ala
 1 5 10

45 <210> 32
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

55 <400> 32

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

60 His His

<210> 33
 <211> 18
 65 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

5 <400> 33

Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys Asp
1 5 10 15

10 Pro Leu

<210> 34

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 34

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

Ser Ser

30 <210> 35

<211> 18

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

40 <400> 35

Ser Asp Asp Cys Met Tyr Asp Gln Leu Thr Arg Met Phe Ile Cys Ser
1 5 10 15

45 Asn Leu

<210> 36

<211> 18

50 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 36

60 Asp Leu Asn Cys Lys Tyr Asp Glu Leu Thr Tyr Lys Glu Trp Cys Gln
1 5 10 15

Phe Asn

65 <210> 37

<211> 18

ES 2 295 404 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 <400> 37
 10 Phe His Asp Cys Lys Tyr Asp Leu Leu Thr Arg Gln Met Val Cys His
 1 5 10 15
 15 Gly Leu
 <210> 38
 <211> 18
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 <400> 38
 30 Arg Asn His Cys Phe Trp Asp His Leu Leu Lys Gln Asp Ile Cys Pro
 1 5 10 15
 Ser Pro
 35 <210> 39
 <211> 18
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 45 <400> 39
 50 Ala Asn Gln Cys Trp Trp Asp Ser Leu Thr Lys Lys Asn Val Cys Glu
 1 5 10 15
 Phe Phe
 55 <210> 40
 <211> 8
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Conectores de poliglicina
 65 <400> 40
 gggkgggg

ES 2 295 404 T3

	<210> 41	
	<211> 8	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Conectores de poliglicina	
10	<220>	
	<221> característica_misc	
	<222> (4)..(4)	
15	<223> N es asparagina	
	<400> 41	
20	gggngsgg	8
	<210> 42	
25	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Conectores de poliglicina	
	<400> 42	
35	gggcgggg	8
	<210> 43	
40	<211> 5	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Conectores de poliglicina	
50	<400> 43	
	Gly Pro Asn Gly Gly	
	1 5	
55	<210> 44	
	<211> 19	
	<212> PRT	
60	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Enlace peptídico	
65	<220>	
	<221> característica_misc	

ES 2 295 404 T3

<222> (19)..(19)
 <223> Xaa = un enlace peptídico
 Dominio Fc unido en la posición 19 al C-terminal
 5 <400> 44
 10 Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys Asp
 1 5 10 15
 Pro Leu Xaa
 15 <210> 45
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Enlace peptídico
 25 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = un enlace peptídico
 30 Dominio Fc unido en la posición 1 al N-terminal
 <400> 45
 35 Xaa Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys
 1 5 10 15
 Asp Pro Leu
 40 <210> 46
 <211> 38
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 50 <223> Enlace peptídico
 <220>
 <221> característica_misc
 55 <222> (38)..(38)
 <223> Xaa = un enlace peptídico
 Dominio Fc unido en la posición 38 al C-terminal
 60 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (19)..(19)
 <223> Xaa = un enlace peptídico
 65

ES 2 295 404 T3

<400> 46

```

5      Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys Asp
      1      5      10      15
      Pro Leu Xaa Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp
10     20      25      30
      Val Cys Asp Pro Leu Xaa
      35

```

15 <210> 47

<211> 38

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Enlace peptídico

25 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)..(1)

30 <223> Xaa = un enlace peptídico

Dominio Fc unido en la posición 1 al N-terminal

<220>

35 <221> característica_misc

<222> (20)..(20)

<223> Xaa = un enlace peptídico

40 <400> 47

```

      Xaa Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys
45     1      5      10      15
      Asp Pro Leu Xaa Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln
      20      25      30
      Trp Val Cys Asp Pro Leu
      35

```

55 <210> 48

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60 <220>

<223> Enlace peptídico

65 <220>

<221> característica_misc

<222> (19)..(19)

ES 2 295 404 T3

<223> Xaa = un enlace peptídico
 Dominio Fc unido en la posición 19 al C-terminal

5 <400> 48

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

10 Ser Ser Xaa

<210> 49

15 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Enlace peptídico

25 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = un enlace peptídico
 Dominio Fc unido en la posición 1 al N-terminal

30 <400> 49

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

35 Thr Ser Ser

40 <210> 50
 <211> 36
 <212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Enlace peptídico

55 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (36)..(36)
 <223> Xaa = un enlace peptídico
 Dominio Fc unido en la posición 36 al C-terminal

60 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa = un enlace peptídico

65

ES 2 295 404 T3

<400> 50

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

10 Ser Xaa Ser Ala Asp Cys Tyr Phe Asp Ile Leu Thr Lys Ser Asp Val
 20 25 30

15 Thr Ser Ser Xaa
 35

<210> 51

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Enlace peptídico

<220>

<221> característica_misc

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = un enlace peptídico

Dominio Fc unido en la posición 1 al N-terminal

<220>

<221> característica_misc

<222> (19)..(19)

<223> Xaa = un enlace peptídico

<400> 51

40 Xaa Ser Ala Asp Cys Tyr Phe Asp Ile Leu Thr Lys Ser Asp Val Thr
 1 5 10 15

45 Ser Ser Xaa Ser Ala Asp Cys Tyr Phe Asp Ile Leu Thr Lys Ser Asp
 20 25 30

50 Val Thr Ser Ser
 35

<210> 52

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Enlace peptídico

<220>

<221> característica_misc

<222> (19)..(19)

<223> Xaa = un enlace peptídico

Dominio Fc unido en la posición 19 al C-terminal

ES 2 295 404 T3

<400> 52

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

Gly Leu Xaa

10 <210> 53

<211> 19

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Enlace peptídico

20

<220>

<221> característica_misc

<222> (1)..(1)

25 <223> Xaa = un enlace peptídico
Dominio Fc unido en la posición 1 al N-terminal

<400> 53

30

Xaa Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys
1 5 10 15

35 His Gly Leu

<210> 54

<211> 38

40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Enlace peptídico

<220>

50

<221> característica_misc

<222> (19)..(19)

<223> Xaa = un enlace peptídico

<220>

55

<221> característica_misc

<222> (38)..(38)

60 <223> Xaa = un enlace peptídico
Dominio Fc unido en la posición 38 al C-terminal

65

ES 2 295 404 T3

<400> 54

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

5

Gly Leu Xaa Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp
20 25 30

10

Val Cys His Gly Leu Xaa
35

<210> 55

<211> 38

15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Enlace peptídico

<220>

25

<221> característica_misc

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = un enlace peptídico

Dominio Fc unido en la posición 1 al N-terminal

30

<220>

<221> característica_misc

<222> (20)..(20)

35

<223> Xaa = un enlace peptídico

<400> 55

Xaa Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys
1 5 10 15

40

His Gly Leu Xaa Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln
20 25 30

45

Trp Val Cys His Gly Leu
35

50

<210> 56

<211> 25

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> Oligonucleótido

60

<400> 56

cggcgcaact atcggtatca agctg

25

<210> 57

65

<211> 26

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>
 <223> Oligonucleótido

5 <400> 57
 catgtaccgt aacactgagt ttcgtc 26
 <210> 58
 10 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido consenso

<400> 58
 20 Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys His
 1 5 10 15
 Gly Leu

25 <210> 59
 <211> 23
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 35 <223> Secuencia conectora preferida

<400> 59
 Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly
 40 1 5 10 15
 Ser Gly Ser Ala Thr His Met
 20

45 <210> 60
 <211> 18
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

55 <400> 60
 Asn Gln Thr Leu Trp Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Phe Ile Thr
 1 5 10 15
 60 Tyr Met

<220> 61
 65 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

5 <400> 61

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

10 Asp Gly

<220> 62

<211> 18

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

20

<400> 62

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

25

Leu Gly

<220> 63

30 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 63

40

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

45 Ser Asn

<220> 64

<211> 18

<212> PRT

50

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

55

<400> 64

Gln Arg Val Gly Gln Phe Trp Asp Val Leu Thr Lys Met Phe Ile Thr
1 5 10 15

60

Gly Ser

<220> 65

65

<211> 18

<212> PRT

ES 2 295 404 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 65

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

Trp Pro

15 <220> 66
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

25 <400> 66

Gly Trp Met His Trp Lys Trp Asp Pro Leu Thr Lys Gln Ala Leu Pro
1 5 10 15

30 Trp Met

<220> 67
<211> 18
<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 67

45 Gly His Pro Thr Tyr Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Ile Leu
1 5 10 15

Gln Met

50 <220> 68
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

60 <400> 68

Trp Asn Asn Trp Ser Leu Trp Asp Pro Leu Thr Lys Leu Trp Leu Gln
1 5 10 15

65 Gln Asn

<220> 69

ES 2 295 404 T3

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

 $\langle 220 \rangle$

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

10 <400> 69

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

15

Gln Gln

<220> 70

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

²⁵ <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 70

30 Gly Gln Met Gly Trp Arg Trp Asp Pro Leu Thr Lys Met Trp Leu Gly
1 5 10 15

Thr Ser

35 <210> 71

<211> 62

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

40

 $\langle 220 \rangle$

<223> Oligonucleótidos

45

<400> 71

tatgccgggt acttgtttcc cgttcccggtg ggaatgcact cacgctggtg gagggcgggtgg 60

gg 62

50

<210> 72

<211> 64

<212> ADN

55 <213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Oligonucleótidos

60

<400> 72

tcgacccac cgcctcctgg agcgtgagtg cattcccacg ggaagccgaa acaagtaccc 60

65

ggca 64

<210> 73

ES 2 295 404 T3

	<211> 62	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótidos	
10	<400> 73	
	tatgtggggt gctgttggc cgttcccgtg ggaatgttc aaagaagggtg gaggcggtgg	60
	gg	63
15	<210> 74	
	<211> 64	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótidos	
25	<400> 74	
	tcgacccac cgctccacc ttgttgaaa cattcccacg ggaacggcca acaagcaccc	60
30	caca	64
	<210> 75	
	<211> 62	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
40	<223> Oligonucleótidos	
	<400> 75	
	tatggttccg ttctgtgacc tgctgactaa acactgttc gaagctggtg gaggcggtgg	60
45	gg	62
	<210> 76	
	<211> 64	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
55	<223> Oligonucleótidos	
	<400> 76	
60	tcgacccac cgctccacc agcttcgaaa cagtgtttag tcagcagggtc acagaacgga	60
	acca	64
	<210> 77	
65	<211> 74	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

ES 2 295 404 T3

	<220>		
	<223> Oligonucleótidos		
5	<400> 77		
	tatgggttct cgttgtaa at acaaatggga cgttctgact aaacagtgtt tccaccacgg	60	
	tggaggcggg gggg	74	
10	<210> 78		
	<211> 76		
	<212> ADN		
15	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótidos		
20	<400> 78		
	tcgacccac cgcctccacc gtggtggaaa cactgtttag tcagaacgtc ccattgtat	60	
25	ttacaacgag aaccca	76	
	<210> 79		
	<211> 74		
	<212> ADN		
30	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
35	<223> Oligonucleótidos		
	<400> 79		
	tatgctgccg ggttgtaa at gggacctgct gatcaaacag tgggtttgtg acccgctggg	60	
40	tggaggcggg gggg	74	
	<210> 80		
	<211> 76		
45	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Oligonucleótidos		
	<400> 80		
55	tcgacccac cgcctccacc cagcgggtca caaaccact gttgatcag cagggtccat	60	
	ttacaacccg gcagca	76	
	<210> 81		
60	<211> 74		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
65	<220>		
	<223> Oligonucleótidos		

ES 2 295 404 T3

	<400> 81		
	tatgtctgct gactgttact tcgacatcct gactaaatct gacgtttgta ctcttctgg	60	
5	tggaggcggg gggg	74	
	<210> 82		
	<211> 76		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
15	<223> Oligonucleótidos		
	<400> 82		
20	tcgacccac cgctccacc agaagaagta caaacgtcag atttagtcag gatgtcgaag	60	
	taacagtcag cagaca	76	
25	<210> 83		
	<211> 74		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
30	<220>		
	<223> Oligonucleótidos		
35	<400> 83		
	tatgtctgac gactgtatgt acgaccagct gactcgtatg ttcattctgtt ctaacctggg	60	
	tggaggcggg gggg	74	
40	<210> 84		
	<211> 74		
	<212> ADN		
45	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Oligonucleótidos		
	<400> 84		
55	tcgacccac cgctccacc caggtagaa cagatgaaca tacgagtcag ctggtcgtac	60	
	atacagtcgt cagaca	76	
	<210> 85		
60	<211> 74		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
65	<220>		
	<223> Oligonucleótidos		

ES 2 295 404 T3

	<400> 85	
	tatggacctg aactgtaaat acgacgaact gacttacaaa gaatggtgtc agtcaacgg	60
5	tggaggcggt gggg	74
	<210> 86	
	<211> 76	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótidos	
	<400> 86	
20	tcgacccac cgcctccacc gttgaactga caccattctt tgtaagtcag ttcgtcgtat	60
	ttacagttca ggtcca	76
25	<210> 87	
	<211> 74	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótidos	
35	<400> 87	
	tatgttcac gactgtaaat acgacctgct gactcgtcag atggttgtc acggtctggg	60
40	tggaggcggt gggg	74
	<210> 88	
	<211> 76	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Oligonucleótidos	
	<400> 88	
55	tcgacccac cgcctccacc cagaccgtga caaacctct gacgagtcag caggctcgtat	60
	ttacagtcgt ggaaca	76
	<210> 89	
60	<211> 74	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
65	<220>	
	<223> Oligonucleótidos	

ES 2 295 404 T3

	<400> 89	
	tatgcgtaac cactgtttct gggaccacct gctgaaacag gacatctgtc cgtctccggg	60
5	tggaggcggt gggg	74
	<210> 90	
	<211> 76	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótidos	
	<400> 90	
20	tcgacccac cgctccacc cggagacgga cagaigtctt gtctcagcag gtggtcccag	60
	aaacagtggg tacgca	76
25	<210> 91	
	<211> 74	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótidos	
35	<400> 91	
	tatggctaac cagtgttggg gggactctct gctgaaaaaa aacgtttgtg aattctcgg	60
40	tggaggcggt gggg	74
	<210> 92	
	<211> 76	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Oligonucleótidos	
	<400> 92	
55	tcgacccac cgctccacc gaagaattca caaacgtttt ttctcagcag agagtcccac	60
	caacactggg tagcca	76
	<210> 93	
60	<211> 74	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
65	<220>	
	<223> Oligonucleótidos	

ES 2 295 404 T3

	<400> 93		
	tatgttcac gactgcaaat gggacctgct gaccaaacag tgggttgcc acggtctggg	60	
5	tggaggcggg gggg	74	
	<210> 94		
	<211> 76		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
15	<223> Oligonucleótidos		
	<400> 94		
20	tgcacccac cgcctccacc cagaccgtgg caaacccact gttggtcag caggtcccat	60	
	ttgcagtcgt ggaaca	76	
	<210> 95		
	<211> 141		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
30	<220>		
	<223> Vector pAMG21-RANK-Fc		
35	<400> 95		
	ctaattccgc tctcacctac caaacaatgc cccctgcaa aaaataaatt catataaaaa	60	
	acatacagat aaccatctgc ggtgataaat tatctctggc ggtgttgaca taaataccac	120	
40	tggcggatgat actgagcaca t	141	
	<210> 96		
45	<211> 55		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Vector pAMG21-RANK-Fc		
55	<400> 96		
	cgatttgatt ctagaaggag gaataacata tgggtaacgc gttggaattc ggtac	55	
	<210> 97		
60	<211> 1546		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
65	<220>		
	<223> pAMG21		

ES 2 295 404 T3

<400> 97

5	gcgtaacgta tgcattggtct ccccatgcga gagtagggaa ctgccaggca tcaaataaaa	60
	cgaagggctc agtcgaaaga ctgggccttt cgttttatct gttgtttgtc ggtgaacgct	120
	ctcctgagta ggacaaatcc gccgggagcg gatttgaacg ttgcgaagca acggcccgga	180
10	gggtggcggg caggacgccc gccataaact gccaggcatc aaattaagca gaaggccatc	240
	ctgacggatg gcctttttgc gtttctacaa actcttttgc ttatttttct aaatacatc	300
	aaatatggac gtcgtactta acttttaaaag tatgggcaat caattgctcc tgttaaaatt	360
15	gcttttagaaa tactttggca gcggtttgtt gtattgagtt tcatttgccg attgggttaa	420
	tggaaagtga ccgtgcgctt actacagcct aatatttttg aaatatccca agagcttttt	480
	ccttcgcatg cccacgctaa acattctttt tctcttttgg ttaaactcgtt gtttgattta	540
20	ttatttgcta tattttatttt tcgataatta tcaactagag aaggaacaat taatgggatg	600
	ttcatacacg catgtaaaaa taaactatct atatagttgt ctttctctga atgtgcaaaa	660
	ctaagcattc cgaagccatt atttagcagta tgaataggga aactaaacc agtgataaga	720
25	cctgatgatt tcgcttcttt aattacattt ggagattttt tatttacagc attgttttca	780
	aatatatcc aattaatcgg tgaatgattg gagttagaat aatctactat aggatcatat	840
	tttattaaat tagcgtcatc ataataattgc ctccattttt tagggtaatt atccagaatt	900
30	gaaatatcag atttaaccat agaatgagga taaatgatcg cgagtaata atattcacia	960
	tgtaccattt tagtcatatc agataagcat tgattaatat cattattgct tctacaggct	1020
	ttaattttat taattattct gtaagtgtcg tcggcattta tgtctttcat acccatctct	1080
35	ttatccttac ctattgtttg tcgcaagttt tgcgtgttat atatcattaa aacggtaata	1140
	gattgacatt tgattctaatt aaattggatt tttgtcacac tattatatcg cttgaaatac	1200
	aattgtttta cataagtacc tgtaggatcg tacaggttta cgcaagaaaa tggtttggtta	1260
40	tagtcgatta atcgatttga ttctagattt gttttaacta attaaaggag gaataacata	1320
	tggttaacgc gttggaattc gagctcacta gtgtcgacct gcagggtacc atggaagctt	1380
	actcgaggat ccgcggaag aagaagaaga agaagaaagc ccgaaaggaa gctgagttgg	1440
45	ctgctgccac cgctgagcaa taactagcat aacccttgg ggcctctaaa cgggtcttga	1500
	gggggttttt gctgaaagga ggaaccgctc ttcacgctct tcacgc	1546

50 <210> 98

<211> 872

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> GM221

60

65

ES 2 295 404 T3

<400> 98

5	ttatttttcgt gcgggcgcac cattatcacc gccagaggta aactagtcaa cacgcacggt	60
	gtagatatt tatcccttgc ggtgatagat tgagcacatc gatttgattc tagaaggagg	120
	gataatatat gagcacaana aagaaacat taacacaaga gcagcttgag gacgcacgtc	180
10	gccttaaagc aatttatgaa aaaaagaaaa atgaacttgg cttatcccag gaatctgtcg	240
	cagacaagat ggggatggg cagtcaggcg ttggtgcttt atttaatggc atcaatgcat	300
	taaagtctta taacgccga ttgcttaca aaattctcaa agttagcgtt gaagaattta	360
15	gcccttcaat cgccagagaa tctacgagat gtatgaagcg gttagtatgc agccgtcact	420
	tagaagttag tatgagtacc ctgttttttc tcatgttcag gcagggatgt tctcacctaa	480
	gcttagaacc ttaccaaag gtgatgcgga gagatgggta agcacaacca aaaaagccag	540
20	tgattctgca ttctggcttg aggttgaagg taattccatg accgcaccaa caggctccaa	600
	gccaagcttt cctgacggaa tgtaattct cgttgaccct gagcaggctg ttgagccagg	660
	tgatttctgc atagccagac ttgggggtga tgagtttacc ttcaagaaac tgatcaggga	720
25	tagcggtcag gtgtttttac aaccactaaa cccacagtac ccaatgatcc catgcaatga	780
	gagttgttcc gttgtgggga aagttatcgc tagtcagtgg cctgaagaga cgtttggctg	840
	atagactagt ggatccacta gtgtttctgc cc	872

30

<210> 99

<211> 1197

<212> ADN

35

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> GM221

<400> 99

45	ggcggaaacc gacgtccatc gaatggtgca aaacctttcg cggatatgga tgatagcgcc	60
	cggaagagag tcaattcagg gtggtgaatg tgaaaccagt aacgttatac gatgtcgag	120
	agtatgccgg tgtctcttat cagaccgttt cccgcgtggg gaaccaggcc agccacgttt	180
50	ctgcgaaaac gcgggaaaaa gtcgaagcgg cgatggcgga gctgaattac attcccaacc	240
	gcgtggcaca acaactggcg ggcaaacagt cgctcctgat tggcgttgcc acctccagtc	300
	tggccctgca cgcgccgtcg caaattgtcg cggcgattaa atctcgcgcc gatcaactgg	360
55	gtgccagcgt ggtggtgtcg atggtagaac gaagcggcgt cgaagcctgt aaagcggcgg	420
	tgacaaatct tctcgcgcaa cgcgtcagtg ggctgatcat taactatccg ctggatgacc	480
	aggatgccat tgctgtggaa gctgcctgca ctaatgttcc ggcgttattt cttgatgtct	540
60	ctgaccagac acccatcaac agtattattt tctcccatga agacggtacg cgactgggcg	600

65

ES 2 295 404 T3

```

    tggagcatct ggtcgcatcg ggtcaccagc aaatcgcgct gttagcgggc ccattaagtt 660
    ctgtctcggc gcgtctcggt ctggctggct ggcataaata tctcactcgc aatcaaattc 720
5    agccgatagc ggaacgggaa ggcgactgga gtgccatgtc cggttttcaa caaaccatgc 780
    aaatgctgaa tgagggcatac gttcccactg cgatgctggt tgccaacgat cagatggcgc 840
    tggggcgaat gcgcgccatt accgagtcgc ggctgcgcgt tggcgcgat atctcggtag 900
10   tgggatacga cgataccgaa gacagctcat gttatatccc gccgttaacc accatcaaac 960
    aggattttcg cctgctggggg caaaccagcg tggaccgctt gctgcaactc tctcaggggc 1020
    aggcgggtgaa gggcaatcag ctgttgcccg tctcactggt gaaaagaaaa accaccctgg 1080
15   cgcccaatac gcaaacgcgc tctcccgcgc cggtggcgga ttcattaatg cagctggcac 1140
    gacagggttc ccgactggaa agcggacagt aaggtaccat aggatccagg cacagga 1197

```

```

20  <210> 100
    <211> 14
    <212> PRT
    <213> Secuencia artificial
25  <220>
    <223> Moduladores de TALL-1

30  <220>
    <221> característica_misc
    <222> (1, 2, 3, 13)..(14)
    <223> Xaa (posición 1, 2, 3, 13, 14) están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;
35  <220>
    <221> característica_misc
    <222> (6)..(6)
    <223> Xaa (posición 6) es un resto aminoácido; Xaa (posición 9) es un resto básico o hidrófobo;

40  <220>
    <221> característica_misc
    <222> (12)..(12)
    <223> Xaa (posición 12) es un resto hidrófobo neutro.

50  <400> 100
      Xaa Xaa Xaa Cys Asp Xaa Leu Thr Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
      1           5           10

55  <210> 101
    <211> 14
    <212> PRT
    <213> Secuencia artificial
60  <220>
    <223> Moduladores de TALL-1

65  <220>
    <221> característica_misc

```

ES 2 295 404 T3

<222> (1, 2, 3, 12 y)..(13)

<223> Xaa (posición 1, 2, 3, 12, 13) están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

5 <220>

<221> característica_misc

<222> (5 y)..(8)

<223> Xaa (posición 5, 8) es un resto hidrófobo neutro; Xaa (posición 10) en un resto ácido;

10

<220>

<221> característica_misc

<222> (14)..(14)

15

<223> Xaa (posición 14) está ausente o es un resto aminoácido.

<400> 101

20

Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Pro	Phe	Xaa	Trp	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa
1				5					10				

<210> 102

<211> 14

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Modulador de TALL-1

<220>

35

<221> característica_misc

<222> (1, 2, 3, 12, 13 y)..(14)

<223> Xaa (posición 1, 2, 3, 12, 13, 14) están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

40

<220>

<221> característica_misc

<222> (6 y)..(7)

<223> Xaa (posición 6, 7) es un resto hidrófobo;

45

<220>

<221> característica_misc

<222> (10)..(10)

50

<223> Xaa (posición 10) es un resto ácido o hidrófobo polar.

<400> 102

55

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Trp	Xaa	Xaa	Trp	Gly	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5					10				

<210> 103

<211> 14

60

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

65

<220>

<223> Modulador de TALL-1

ES 2 295 404 T3

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)..(1)
 5 <223> Xaa (posición 1) está ausente o es un resto aminoácido;

<220>
 <221> característica_misc
 10 <222> (2 y)..(14)
 <223> Xaa (posición 2, 14) es un resto hidrófobo neutro;

<220>
 15 <221> característica_misc
 <222> (3 y)..(10)
 <223> Xaa (posición 3, 10) es un resto aminoácido;

20 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (5, 6, 7, 8, 12 y)..(13)
 25 <223> Xaa (posición 5, 6, 7, 8, 12, 13) son cada uno independientemente restos aminoácidos;

<220>
 <221> característica_misc
 30 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa (posición 9) es un resto ácido.

<400> 103
 35

Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa
1				5						10			

<210> 104
 40 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Modulador de TALL-1

<220>
 50 <221> característica_misc
 <222> (1, 2, 12, 13, 16, 17, y)..(18)
 <223> Xaa (posición 1, 2, 12, 13, 16, 17, 18) están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

55 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (3)..(3)
 60 <223> Xaa (posición 3) es un resto ácido o amida;

<220>
 <221> característica_misc
 65 <222> (5 y)..(8)
 <223> Xaa (posición 5, 8) es un resto aminoácido;

ES 2 295 404 T3

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (6)..(6)
 5 <223> Xaa (posición 6) es un resto aromático;

<220>
 <221> característica_misc
 10 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa (posición 11) es un resto básico;

<220>
 15 <221> característica_misc
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa (posición 14) es un resto hidrófobo neutro.

20 <400> 104
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Asp Xaa Leu Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
 1 5 10 15

25 **Xaa Xaa**

<210> 105
 <211> 18
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Modulador de TALL-1

<220>
 40 <221> característica_misc
 <222> (1, 2 y)..(3)
 <223> Xaa (posición 1, 2, 3) están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

45 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (5, 7, 14 y)..(16)
 <223> Xaa (posición 5, 7, 14, 16) es un resto aminoácido;

50 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (10)..(10)
 55 <223> Xaa (posición 10) es un resto básico;

<220>
 60 <221> característica_misc
 <222> (11 y)..(12)
 <223> Xaa (posición 11, 12) son cada uno independientemente restos aminoácidos;

65 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (13 y)..(17)

ES 2 295 404 T3

<223> Xaa (posición 13, 17) es un resto hidrófobo neutro;

<220>

5 <221> característica_misc
<222> (18)..(18)
<223> Xaa (posición 18) es un resto aminoácido o está ausente.

10 <400> 105

Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Asp	Xaa	Leu	Thr	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa
1				5					10					15	

15 Xaa Xaa

<210> 106
<211> 18

20 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Modulador de TALL-1

<220>

<221> característica_misc

30 <222> (1, 2, 3, 16, 17 y)..(18)
<223> Xaa (posición 1, 2, 3, 16, 17, 18) están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

<220>

35 <221> característica_misc
<222> (5, 6, 7, 10, 13 y)..(14)
<223> Xaa (posición 5, 6, 7, 10, 13, 14) son cada uno independientemente restos aminoácidos.

40 <400> 106

Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Trp	Asp	Xaa	Leu	Thr	Xaa	Xaa	Cys	Xaa
1				5					10					15	

45 Xaa Xaa

<210> 107
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Modulador de TALL-1

<220>

60 <221> característica_misc
<222> (1, 2, 3, 15, 16, 17)..(18)
<223> Xaa (posición 1, 2, 3, 15, 16, 17, 18) están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

65 <220>
<221> característica_misc

ES 2 295 404 T3

<222> (5, 6, 7, 9 y)..(13)

<223> Xaa (posición 5, 6, 7, 9, 13) son cada uno independientemente restos aminoácidos;

5 <220>

<221> característica_misc

<222> (11)..(11)

<223> Xaa (posición 11) es T o I; y

10

<400> 107

Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Asp	Xaa	Leu	Xaa	Lys	Xaa	Cys	Xaa	Xaa
1				5					10					15	

15

Xaa Xaa

<210> 108

20

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Modulador de TALL-1

<220>

30

<221> característica_misc

<222> (2)..(2)

<223> Xaa (posición 2) es un resto aminoácido;

35

<220>

<221> característica_misc

<222> (4)..(4)

40

<223> Xaa (posición 4) es treonilo o isoleucilo.

<400> 108

Asp	Xaa	Leu	Xaa
1			

45

<210> 109

<211> 14

<212> PRT

50

<213> Secuencia artificial

<220>

55

<223> Modulador de TALL-1

<220>

<221> característica_misc

60

<222> (1, 2 y)..(3)

<223> Xaa (posición 1, 2, 3) están ausentes o son restos aminoácidos (prefiriéndose que uno de X1, X2 y X3 sea C cuando uno de X12, X13 y X14 es C);

65

<220>

<221> característica_misc

<222> (5)..(5)

ES 2 295 404 T3

<223> Xaa (posición 5) es W, Y o F (prefiriéndose W);

<220>

5 <221> característica_misc
<222> (7)..(7)
<223> Xaa (posición 7) es un resto aminoácido (prefiriéndose L);

10 <220>
<221> característica_misc
<222> (9)..(9)
<223> Xaa (posición 9) es T o I (prefiriéndose T);

15 <220>
<221> característica_misc
<222> (10)..(10)
<223> Xaa (posición 10) es K, R o H (prefiriéndose K);

20 <220>
<221> característica_misc
<222> (12)..(12)
<223> Xaa (posición 12) es C, un resto hidrófobo neutro, o un resto básico (prefiriéndose W, C o R);

25 <220>
<221> característica_misc
<222> (13)..(13)
<223> Xaa (posición 13) es C, un resto hidrófobo neutro, o está ausente (prefiriéndose V);

30 <220>
<221> característica_misc
<222> (14)..(14)
<223> Xaa (posición 14) es cualquier resto aminoácido o está ausente.

35 <220>
<221> característica_misc
<222> (14)..(14)
<223> Xaa (posición 14) es cualquier resto aminoácido o está ausente.

<400> 109

45 Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Asp Xaa Leu Xaa Xaa Gln Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 110
<211> 5
50 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Modulador de TALL-1

<400> 110

60 Pro Phe Pro Trp Glu
 1 5

<210> 111
<211> 248
65 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

5 <400> 111

```

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

10 Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
    20          25          30

15 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
    35          40          45

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 50          55          60

20 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 65          70          75          80

25 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
    85          90          95

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
100          105          110

30 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
115          120          125

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

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
145          150          155          160

40 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
    165          170          175

45 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
180          185          190

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
195          200          205

50 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
210          215          220

55 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
225          230          235          240

60 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    245

```

<210> 112

<211> 248

65 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

5 <400> 112

```

Met Trp Gly Ala Cys Trp Pro Phe Pro Trp Glu Cys Phe Lys Glu Gly
1      5      10      15
Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20      25      30
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
35      40      45
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
50      55      60
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
65      70      75      80
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
85      90      95
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
100     105     110
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
115     120     125
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
130     135     140
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
145     150     155     160
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
165     170     175
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
180     185     190
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
195     200     205
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
210     215     220
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
225     230     235     240
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245

```

<210> 113

<211> 248

65 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

5 <400> 113

```

Met Val Pro Phe Cys Asp Leu Leu Thr Lys His Cys Phe Glu Ala Gly
1          5          10          15

Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20          25          30

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
35          40          45

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
50          55          60

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
65          70          75          80

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
85          90          95

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
100         105         110

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
115         120         125

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
130         135         140

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
145         150         155         160

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
165         170         175

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
180         185         190

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
195         200         205

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
210         215         220

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
225         230         235         240

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245

```

65 <210> 114

<211> 252

ES 2 295 404 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

<400> 114

```

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

15      Phe His His Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
      20          25          30

20      Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
      35          40          45

25      Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
      50          55          60

30      Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
      65          70          75          80

35      Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
      85          90          95

40      Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
      100          105          110

45      Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
      115          120          125

50      Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
      130          135          140

55      Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
      145          150          155          160

60      Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
      165          170          175

65      Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
      180          185          190

70      Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
      195          200          205

75      Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
      210          215          220

80      Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
      225          230          235          240

85      Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

```


ES 2 295 404 T3

<210> 115

<211> 252

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

10

<400> 115

15

Met Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys
1 5 10 15

20

Asp Pro Leu Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
20 25 30

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
35 40 45

25

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
50 55 60

30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
65 70 75 80

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
85 90 95

35

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
100 105 110

40

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
115 120 125

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
130 135 140

45

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
145 150 155 160

50

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
165 170 175

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
180 185 190

55

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
195 200 205

60

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
210 215 220

65

ES 2 295 404 T3

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
225 230 235 240

5 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 116

10 <211> 252

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

<400> 116

20

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

25

Thr Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
20 25 30

30

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
35 40 45

35

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
50 55 60

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
65 70 75 80

40

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
85 90 95

45

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
100 105 110

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
115 120 125

50

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
130 135 140

55

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
145 150 155 160

60

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
165 170 175

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
180 185 190

65

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

ES 2 295 404 T3

	195	200	205
5	Phe Phe Leu Tyr Ser Lys	Leu Thr Val Asp Lys	Ser Arg Trp Gln Gln
	210	215	220
10	Gly Asn Val Phe Ser Cys	Ser Val Met His Glu Ala	Leu His Asn His
	225	230	235 240
15	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu	Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
		245	250
20	<210> 117		
	<211> 252		
	<212> PRT		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1		
30	Met Ser Asp Asp Cys Met Tyr Asp Gln Leu Thr Arg Met Phe Ile Cys		
	1	5	10 15
35	Ser Asn Leu Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro		
		20	25 30
40	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe		
		35	40 45
45	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val		
		50	55 60
50	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe		
		65	70 75 80
55	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro		
		85	90 95
60	Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr		
		100	105 110
65	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val		
		115	120 125
70	Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala		
		130	135 140
75	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg		
		145	150 155 160
80	Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly		
		165	170 175

ES 2 295 404 T3

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 180 185 190
 5 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 195 200 205
 10 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 210 215 220
 15 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 225 230 235 240
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 245 250
 <210> 118
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1
 <400> 118
 Met Asp Leu Asn Cys Lys Tyr Asp Glu Leu Thr Tyr Lys Glu Trp Cys
 1 5 10 15
 35 Gln Phe Asn Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 20 25 30
 40 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 35 40 45
 45 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 50 55 60
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 65 70 75 80
 50 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 85 90 95
 55 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 100 105 110
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 115 120 125
 60 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 130 135 140
 65 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

ES 2 295 404 T3

	145		150		155		160									
5	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
					165					170					175	
10	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
				180					185					190		
15	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
			195					200					205			
20	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln
	210						215					220				
25	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His
	225					230					235					240
30	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys				
					245					250						
35	<210> 119															
	<211> 252															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1															
40	Met	Phe	His	Asp	Cys	Lys	Tyr	Asp	Leu	Leu	Thr	Arg	Gln	Met	Val	Cys
	1				5					10					15	
45	His	Gly	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro
			20						25					30		
50	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
			35					40					45			
55	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
	50					55						60				
60	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe
	65					70					75				80	
65	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
					85					90					95	
70	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr
				100					105					110		
75	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val
			115					120					125			

ES 2 295 404 T3

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 130 135 140
 5 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 145 150 155 160
 10 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 165 170 175
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 180 185 190
 15 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 195 200 205
 20 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 210 215 220
 25 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 225 230 235 240
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 245 250
 30 <210> 120
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1
 40 <400> 120
 Met Arg Asn His Cys Phe Trp Asp His Leu Leu Lys Gln Asp Ile Cys
 1 5 10 15
 45 Pro Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 20 25 30
 50 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 35 40 45
 55 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 50 55 60
 60 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 65 70 75 80
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 85 90 95
 65 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

ES 2 295 404 T3

	100	105	110
5	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val 115 120 125		
10	Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala 130 135 140		
15	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg 145 150 155 160		
20	Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly 165 170 175		
25	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro 180 185 190		
30	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser 195 200 205		
35	Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln 210 215 220		
40	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His 225 230 235 240		
45	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys 245 250		
	<210> 121		
	<211> 252		
	<212> PRT		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1		
	<400> 121		
50	Met Ala Asn Gln Cys Trp Trp Asp Ser Leu Thr Lys Lys Asn Val Cys 1 5 10 15		
55	Glu Phe Phe Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro 20 25 30		
60	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe 35 40 45		
65	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val 50 55 60		
	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe 65 70 75 80		

ES 2 295 404 T3

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 85 90 95
 5 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 100 105 110
 10 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 115 120 125
 15 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 130 135 140
 20 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 145 150 155 160
 25 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 165 170 175
 30 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 180 185 190
 35 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 195 200 205
 40 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 210 215 220
 45 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 225 230 235 240
 50 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 245 250
 <210> 122
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1
 <400> 122
 55 Met Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys
 1 5 10 15
 60 His Gly Leu Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 20 25 30
 65 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 35 40 45
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

ES 2 295 404 T3

50

55

60

5 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
65 70 75 80

10 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
85 90 95

15 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
100 105 110

20 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
115 120 125

25 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
130 135 140

30 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
145 150 155 160

35 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
165 170 175

40 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
180 185 190

45 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
195 200 205

50 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
210 215 220

55 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
225 230 235 240

60 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 123

<211> 293

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

<400> 123

60 Met Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys
1 5 10

65 Asp Pro Leu Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala
20 25 30

ES 2 295 404 T3

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Met Leu Pro Gly Cys Lys Trp
 35 40 45
 5 Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys Asp Pro Leu Gly Gly Gly Gly
 50 55 60
 10 Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 65 70 75 80
 15 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 85 90 95
 20 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 100 105 110
 25 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 115 120 125
 30 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 130 135 140
 35 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 145 150 155 160
 40 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 165 170 175
 45 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 180 185 190
 50 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 195 200 205
 55 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 210 215 220
 60 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 225 230 235 240
 65 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 245 250 255
 70 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 260 265 270
 75 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 275 280 285
 80 Leu Ser Pro Gly Lys
 290

<210> 124

65 <211> 293

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

5 <400> 124

```

10      Met Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys
      1          5          10          15
15      His Gly Leu Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala
      20          25          30
20      Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Met Phe His Asp Cys Lys Trp
      35          40          45
25      Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys His Gly Leu Gly Gly Gly Gly
      50          55          60
30      Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
      65          70          75          80
35      Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
      85          90          95
40      Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
      100          105          110
45      Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
      115          120          125
50      Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
      130          135          140
55      Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
      145          150          155          160
60      Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
      165          170          175
65      Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
      180          185          190
70      Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
      195          200          205
75      Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
      210          215          220
80      Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

```

ES 2 295 404 T3

225
230
235
240

```

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                245                      250                    255

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
                260                      265                    270

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
                275                      280                    285

Leu Ser Pro Gly Lys
    290

```

<210> 125

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia consenso

<220>

<221> característica_misc

<222> (1, 2 y)..(3)

<223> Xaa (posición 1, 2, 3) están ausentes o son restos aminoácidos (prefiriéndose que uno de X1, X2 y X3 sea C cuando uno de X12, X13 y X14 es C);

<220>

<221> característica_misc

<222> (7)..(7)

<223> Xaa (posición 7) es un resto aminoácido (prefiriéndose L);

<220>

<221> característica_misc

<222> (9)..(9)

<223> Xaa (posición 9) es T o I (prefiriéndose T);

<220>

<221> característica_misc

<222> (12)..(12)

<223> Xaa (posición 12) es C, un resto hidrófobo neutro, o un resto básico (prefiriéndose W, C o R);

<220>

<221> característica_misc

<222> (13)..(13)

<223> Xaa (posición 13) es C, un resto hidrófobo neutro, o está ausente (prefiriéndose V);

<220>

<221> característica_misc

<222> (14)..(14)

<223> Xaa (posición 14) es cualquier resto aminoácido o está ausente.

ES 2 295 404 T3

<400> 125

5 Xaa Xaa Xaa Lys Trp Asp Xaa Leu Xaa Lys Gln Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 126

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 126

20 Tyr Lys Gly Arg Gln Met Trp Asp Ile Leu Thr Arg Ser Trp Val Val
1 5 10 10

Ser Ile

<210> 127

25 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 127

35 Gln Asp Val Gly Leu Trp Trp Asp Ile Leu Thr Arg Ala Trp Met Pro
1 5 10 15

40 Arg Leu

<210> 128

<211> 18

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 128

55 Gln Asn Ala Gln Arg Val Trp Asp Leu Leu Ile Arg Thr Trp Val Tyr
1 5 10 15

Pro Gln

60 <210> 129

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

ES 2 295 404 T3

<400> 129

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

Glu Gln

<210> 130

10 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 130

20 Arg Ile Thr Cys Asp Thr Trp Asp Ser Leu Ile Lys Lys Cys Val Pro
1 5 10 15

Gln Ser

25 <210> 131
<211> 18
<212> PRT
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

35 <400> 131

40 Gly Ala Ile Met Gln Phe Trp Asp Ser Leu Thr Lys Thr Trp Leu Arg
1 5 10 15

Gln Ser

45 <210> 132
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

55 <400> 132

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

60 Lys Val

<210> 133
<211> 18
65 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

5 <400> 133

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

10 Phe Arg

<210> 134

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 134

25 Gly Val Trp Phe Trp Trp Phe Asp Pro Leu Thr Lys Gln Trp Thr Gln
1 5 10 15

Ala Gly

30

<210> 135

<211> 18

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

40

<400> 135

45 Met Gln Cys Lys Gly Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Lys Trp Cys Val Thr
1 5 10 15

Asn Gly

<210> 136

50 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 136

60 Leu Trp Ser Lys Glu Val Trp Asp Ile Leu Thr Lys Ser Trp Val Ser
1 5 10 15

65 Gln Ala

<210> 137

<211> 18

ES 2 295 404 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 <400> 137
 10 Lys Ala Ala Gly Trp Trp Phe Asp Trp Leu Thr Lys Val Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Ala Pro
 15 <210> 138
 <211> 18
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 25 <400> 138
 Ala Tyr Gln Thr Trp Phe Trp Asp Ser Leu Thr Arg Leu Trp Leu Ser
 1 5 10 15
 30 Thr Thr
 <210> 139
 35 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 <400> 139
 45 Ser Gly Gln His Phe Trp Trp Asp Leu Leu Thr Arg Ser Trp Thr Pro
 1 5 10 15
 50 Ser Thr
 <210> 140
 <211> 18
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 60 <400> 140
 Leu Gly Val Gly Gln Lys Trp Asp Pro Leu Thr Lys Gln Trp Val Ser
 1 5 10 15
 65 Arg Gly

ES 2 295 404 T3

<210> 141
 <211> 18
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 10
 <400> 141

 Val Gly Lys Met Cys Gln Trp Asp Pro Leu Ile Lys Arg Thr Val Cys
 15 1 5 10 15

 Val Gly
 20 <210> 142
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 30 <400> 142

 Cys Arg Gln Gly Ala Lys Phe Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Leu Leu
 35 1 5 10 15

 Gly Arg
 40 <210> 143
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 50 <400> 143

 Gly Gln Ala Ile Arg His Trp Asp Val Leu Thr Lys Gln Trp Val Asp
 55 1 5 10 15

 Ser Gln
 60 <210> 144
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

ES 2 295 404 T3

<400> 144

Arg Gly Pro Cys Gly Ser Trp Asp Leu Leu Thr Lys His Cys Leu Asp
1 5 10 15

5 Ser Gln

<210> 145

10 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 145

20 Trp Gln Trp Lys Gln Gln Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Met Val Trp
1 5 10 15

25 Val Gly

<210> 146
<211> 18
<212> PRT
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

35 <400> 146

Pro Ile Thr Ile Cys Arg Lys Asp Leu Leu Thr Lys Gln Val Val Cys
40 1 5 10 15

Leu Asp

<210> 147
45 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 147

55 Lys Thr Cys Asn Gly Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Leu Gln
1 5 10 15

60 Gln Ala

<210> 148
<211> 18
65 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

5 <400> 148

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

10 Glu Val

<210> 149

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 149

25 Arg Cys Trp Asn Gly Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Ile His
1 5 10 15

Pro Trp

30 <210> 150

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

40 <400> 150

Asn Arg Asp Met Arg Lys Trp Asp Pro Leu Ile Lys Gln Trp Ile Val
1 5 10 15

45

Arg Pro

<210> 151

<211> 18

50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 151

60 Gln Ala Ala Ala Ala Thr Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Leu Val
1 5 10 15

Pro Pro

65

<210> 152

<211> 18

ES 2 295 404 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 152

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

15 Pro Val

<210> 153
 20 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 153

30 Gln Thr Pro Gln Lys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Phe Thr
 1 5 10 15

35 Arg Asn

<210> 154
 40 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 154

50 Ile Gly Ser Pro Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Met Ile Cys
 1 5 10 15

55 Gln Thr

<210> 155
 <211> 18
 60 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 65 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

ES 2 295 404 T3

<400> 155

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

Glu Lys

<210> 156

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 156

Val Ser Gln Cys Met Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Leu Gln
1 5 10 15

Gly Trp

<210> 157

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 157

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

Pro Gln

<210> 158

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 158

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

Pro Gln

<210> 159

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

5 <400> 159

Thr Ala Gln Val Ser Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Leu Pro
1 5 10 15

10 Leu Ala

<210> 160

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 160

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

Ile Met

30 <210> 161

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

40 <400> 161

Trp Ala Thr Ser Gln Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Gln
1 5 10 15

45 Asn Met

<210> 162

<211> 18

50 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 162

Gln Arg Gln Cys Ala Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Val Leu
1 5 10 15

Phe Tyr

65 <210> 163

<211> 18

ES 2 295 404 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 163

10

Lys Thr Thr Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Arg Ile Cys
1 5 10 15

15

Gln Val

<210> 164

20 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 164

30

Leu Leu Cys Gln Gly Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Leu Lys
1 5 10 15

35

Leu Arg

<210> 165

40 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 165

50

Leu Met Trp Phe Trp Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Leu Val Pro
1 5 10 15

55

Thr Phe

<210> 166

60 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

ES 2 295 404 T3

<400> 166
 Gln Thr Trp Ala Trp Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Ile Gly
 1 5 10 15
 5
 Pro Met
 <210> 167
 10 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 <400> 167
 20 Asn Lys Glu Leu Leu Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Arg Gly
 1 5 10 15
 25 Arg Ser
 <210> 168
 <211> 18
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 35 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 <400> 168
 Gly Gln Lys Asp Leu Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Try Val Arg
 1 5 10 15
 40
 Gln Ser
 <210> 169
 45 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 <400> 169
 55 Pro Lys Pro Cys Gln Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Leu Gly
 1 5 10 15
 60 Ser Val
 <210> 170
 <211> 18
 65 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

5 <400> 170

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

10

Thr Arg

<210> 171

<211> 18

15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 171

25

Val Trp Leu Asp Trp Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Ile His
1 5 10 15

Pro Gln

30

<210> 172

<211> 18

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

40

<400> 172

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

45

Leu Arg

<210> 173

50

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 173

60

His Trp Asp Ser Trp Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Val
1 5 10 15

65

Gln Ala

<210> 174

<211> 18

ES 2 295 404 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 174

10 Thr Arg Pro Leu Gln Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Leu Arg
 1 5 10 15

15 Val Gly

<210> 175

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 175

30 Ser Asp Gln Trp Gln Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Phe Trp
 1 5 10 15

35 Asp Val

<210> 176

<211> 18

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 176

50 Gln Gln Thr Phe Met Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Ile Arg
 1 5 10 15

55 Arg His

<210> 177

<211> 18

60 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

65 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

ES 2 295 404 T3

<400> 177

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

Gly Gln

<210> 178

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 178

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

Pro Ser

<210> 179

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 179

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

Ile Pro

<210> 180

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 180

His Gly Tyr Trp Gln Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Ser
1 5 10 15

Ser Glu

<210> 181

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

5 <400> 181

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

10 Cys His

<210> 182

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 182

25 Leu His Lys Ala Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Trp Pro
1 5 10 15

Met Gln

30 <210> 183

<211> 18

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

40 <400> 183

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

45 Thr Gly

<210> 184

50 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 184

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

65 Leu Arg

<210> 185

<211> 18

ES 2 295 404 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 185

10

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

15 Val Pro

<210> 186

<211> 18

20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 186

30

Gly His Gly Thr Pro Trp Trp Asp Ala Leu Thr Arg Ile Trp Ile Leu
1 5 10 15

35 Gly Val

<210> 187

<211> 18

40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 187

50

Val Trp Pro Trp Gln Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Phe Val Phe
1 5 10 15

55 Gln Asp

<210> 188

<211> 19

60

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

65

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

ES 2 295 404 T3

<400> 188

Trp Gln Gln Trp Ser Trp Lys Trp Asp Leu Leu Thr Arg Gln Tyr Ile

1 5 10 15

Ser Ser Ser

<210> 189

<211> 882

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dímero en tándem TALL-1 12-3

<400> 189

```

atgcttccag gctgcaagtg ggatcttctt attaagcaat gggatatgca tccacttgga    60
tccggttctg ctactggtgg ttccggctcc accgcaagct ctgggttcagg cagtgcgact    120
catatgctgc cgggttgtaa atgggacctg ctgatcaaac agtggggttg tgacccgctg    180
ggtggaggcg gtggggtcga caaaactcac acatgtccac cttgtccagc tccggaactc    240
ctggggggac cgtcagtcct cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc    300
cggacccctg aggtcacatg cgtgggtggtg gacgtgagcc acgaagaccg tgaggtcaag    360
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcggggaggag    420
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg    480
aatggcaagg agtacaagtg caagggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa    540
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc    600
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc    660
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg    720
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctetaca gcaagctcac cgtggacaag    780
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac    840
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat aa    882

```

<210> 190

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector preferido

<400> 190

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

Ser Gly Ser Ala Thr Gly Met
20

<210> 191

<211> 23

ES 2 295 404 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Conector preferido

<400> 191

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

15 Ser Gly Ser Ala Thr Gly Ser
20

<210> 192

<211> 46

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Conector preferido

<400> 192

30 Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly
1 5 10 15

35 Ser Gly Ser Ala Thr His Met Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser
20 25

Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala His Met
35 40 45

40 <210> 193

<211> 23

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector preferido

50 <220>

<221> característica_misc

<222> (22)..(23)

55 <223> Xaa (posición 22) es independientemente un resto básico o hidrófobo, y
Xaa (posición 23) es independientemente un resto hidrófobo.

<400> 193

60 Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly
1 5 10 15

65 Ser Gly Ser Ala Thr Xaa Xaa
20

ES 2 295 404 T3

<210> 194
 <211> 46
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Conector preferido
 10
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (22, 23, 45 y)..(46)
 15 <223> Xaa (posición 22, 45) son cada uno independientemente restos básicos o hidrófobos, y
 Xaa (posición 23, 46) son cada uno independientemente restos hidrófobos.

 <400> 194
 20 Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly
 1 5 10 15
 25 Ser Gly Ser Ala Thr Xaa Xaa Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser
 20 25 30
 30 Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Xaa Xaa
 35 40 45
 <210> 195
 <211> 38
 <212> PRT
 35 <213> Humana

 <400> 195
 40 Met Arg Arg Gly Pro Arg Ser Leu Arg Gly Arg Asp Ala Pro Val Pro
 1 5 10 15
 45 Thr Pro Cys Val Pro Thr Glu Cys Tyr Asp Leu Leu Val Arg Lys Cys
 20 25 30
 Val Asp Cys Arg Leu Leu
 35
 50 <210> 196
 <211> 41
 <212> PRT
 55 <213> Humana

 <400> 196
 60 Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Cys Arg Lys Gln Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
 20 25 30
 65 Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
 35 40

ES 2 295 404 T3

<210> 197

<211> 42

<212> PRT

5 <213> Humana

<400> 197

10 Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile Arg Gly Arg Phe Arg Arg Met Leu
1 5 10 15
15 Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu
20 25 30
20 His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys
35 40

LISTADO DE SECUENCIAS

25

<110> AMGEN INC.

30

<120> PÉPTIDOS Y MOLÉCULAS RELACIONADAS QUE SE UNEN A TALL-1

<130> A-743 (PCT)

<140> PCT/US 02/15273

35

<141> 13-05-2002

<150> US 60/290.196

40

<151> 11-05-2001

<160> 197

<170> PatenIn versión 3.2

45

<210> 1

<211> 684

<212> ADN

50

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> CDS

55

<222> (1)..(684)

60

65

ES 2 295 404 T3

<400> 1

5	atg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc ctg Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu	48
	1 5 10 15 20 25 30	
	ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu	96
10	atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser	144
	35 40 45	
15	cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu	192
	50 55 60	
20	gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr	240
	65 70 75 80	
25	tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn	288
	85 90 95	
30	ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro	336
	100 105 110	
35	atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln	384
	115 120 125	
40	gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val	432
	130 135 140	
45	agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val	480
	145 150 155 160	
50	gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro	528
	165 170 175	
55	ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr	576
	180 185 190	
60	gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val	624
	195 200 205	
65	atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu	672
	210 215 220	
70	tct ccg ggt aaa Ser Pro Gly Lys	684
	225	

<210> 2

<211> 228

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 295 404 T3

<400> 2

5 Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 1 5 10 15
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 20 25 30
 10 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 35 40 45
 15 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 50 55 60
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 65 70 75 80
 20 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 85 90 95
 25 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 100 105 110
 30 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 115 120 125
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 130 135 140
 35 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 145 150 155 160
 40 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 165 170 175
 45 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 180 185 190
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 195 200 205
 50 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 210 215 220
 55 Ser Pro Gly Lys
 225

<210> 3

60 <211> 62

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> fragmento de NdeI a SalI

ES 2 295 404 T3

	<220>																			
	<221> CDS																			
	<222> (2)..(61)																			
5	<400> 3																			
		t	atg	ccg	ggt	act	tgt	ttc	ccg	ttc	ccg	tgg	gaa	tgc	act	cac	gct	ggt	49	
10			Met	Pro	Gly	Thr	Cys	Phe	Pro	Phe	Pro	Trp	Glu	Cys	Thr	His	Ala	Gly		
			1				5					10					15			
		gga	ggc	ggt	ggg	g													62	
		Gly	Gly	Gly	Gly															
15					20															
	<210> 4																			
	<211> 20																			
20	<212> PRT																			
	<213> Secuencia artificial																			
	<220>																			
25	<223> Constructo artificial																			
	<400> 4																			
		Met	Pro	Gly	Thr	Cys	Phe	Pro	Phe	Pro	Trp	Glu	Cys	Thr	His	Ala	Gly			
30		1				5					10					15				
		Gly	Gly	Gly	Gly															
					20															
35	<210> 5																			
	<211> 62																			
	<212> ADN																			
40	<213> Secuencia artificial																			
	<220>																			
45	<223> fragmento de NdeI a SalI																			
	<220>																			
	<221> CDS																			
50	<222> (2)..(61)																			
	<400> 5																			
		t	atg	tgg	ggt	gct	tgt	tgg	ccg	ttc	ccg	tgg	gaa	tgt	ttc	aaa	gaa	ggt	49	
55			Met	Trp	Gly	Ala	Cys	Trp	Pro	Phe	Pro	Trp	Glu	Cys	Phe	Lys	Glu	Gly		
			1				5					10					15			
		gga	ggc	ggt	ggg	g													62	
60		Gly	Gly	Gly	Gly															
					20															
	<210> 6																			
65	<211> 20																			
	<212> PRT																			
	<213> Secuencia artificial																			

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Constructo sintético

5 <400> 6

Met	Trp	Gly	Ala	Cys	Trp	Pro	Phe	Pro	Trp	Glu	Cys	Phe	Lys	Glu	Gly
1				5					10					15	
Gly	Gly	Gly	Gly												
			20												

15 <210> 7

<211> 62

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> fragmentos de NdeI a SalI

25 <220>

<221> CDS

<222> (2)..(61)

30 <400> 7

t	atg	ggt	ccg	ttc	tgt	gac	ctg	ctg	act	aaa	cac	tgt	ttc	gaa	gct	ggt	49
Met	Val	Pro	Phe	Cys	Asp	Leu	Leu	Thr	Lys	His	Cys	Phe	Glu	Ala	Gly		
1				5					10					15			
gga	ggc	ggt	ggg	g													62
Gly	Gly	Gly	Gly														
			20														

40

<210> 8

<211> 20

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Constructo sintético

<400> 8

Met	Val	Pro	Phe	Cys	Asp	Leu	Leu	Thr	Lys	His	Cys	Phe	Glu	Ala	Gly
1				5					10					15	
Gly	Gly	Gly	Gly												
			20												

60

<210> 9

<211> 74

65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>
 <223> fragmentos de NdeI a SalI

5 <220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(73)

10 <400> 9

15 t atg ggt tct cgt tgt aaa tac aaa tgg gac gtt ctg act aaa cag tgt 49
 Met Gly Ser Arg Cys Lys Tyr Lys Trp Asp Val Leu Thr Lys Gln Cys
 1 5 10 15

ttc cac cac ggt gga ggc ggt ggg g 74
 Phe His His Gly Gly Gly Gly Gly
 20

20 <210> 10
 <211> 24
 <212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

30 <400> 10

35 Met Gly Ser Arg Cys Lys Tyr Lys Trp Asp Val Leu Thr Lys Gln Cys
 1 5 10 15

Phe His His Gly Gly Gly Gly Gly
 20

40 <210> 11
 <211> 74

45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> fragmentos de NdeI a SalI

50 <220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(73)

<400> 11

60 t atg ctg ccg ggt tgt aaa tgg gac ctg ctg atc aaa cag tgg gtt tgt 49
 Met Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys
 1 5 10 15

65 gac ccg ctg ggt gga ggc ggt ggg g 74
 Asp Pro Leu Gly Gly Gly Gly Gly
 20

ES 2 295 404 T3

<210> 12
 <211> 24
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Constructo sintético
 10
 <400> 12

 15 Met Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys
 1 5 10 15

 Asp Pro Leu Gly Gly Gly Gly Gly
 20
 20
 <210> 13
 <211> 74
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> fragmentos de NdeI a SalI
 30
 <220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(73)
 35
 <400> 13

 40 t atg tct gct gac tgt tac ttc gac atc ctg act aaa tct gac gtt tgt 49
 Met Ser Ala Asp Cys Tyr Phe Asp Ile Leu Thr Lys Ser Asp Val Cys
 1 5 10 15

 act tct tct ggt gga ggc ggt ggg g 74
 45 Thr Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly
 20

 <210> 14
 <211> 24
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 55 <223> Constructo sintético

 <400> 14
 60
 Met Ser Ala Asp Cys Tyr Phe Asp Ile Leu Thr Lys Ser Asp Val Cys
 1 5 10 15

 65 Thr Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly
 20

ES 2 295 404 T3

	<210> 15	
	<211> 74	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> fragmentos de NdeI a SalI	
10	<220>	
	<221> CDS	
	<222> (2)..(73)	
15	<400> 15	
20	t atg tct gac gac tgt atg tac gac cag ctg act cgt atg ttc atc tgt	49
	Met Ser Asp Asp Cys Met Tyr Asp Gln Leu Thr Arg Met Phe Ile Cys	
	1 5 10 15	
	tct aac ctg ggt gga ggc ggt ggg g	74
25	Ser Asn Leu Gly Gly Gly Gly Gly	
	20	
	<210> 16	
30	<211> 24	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Constructo sintético	
	<400> 16	
40	Met Ser Asp Asp Cys Met Tyr Asp Gln Leu Thr Arg Met Phe Ile Cys	
	1 5 10 15	
45	Ser Asn Leu Gly Gly Gly Gly Gly	
	20	
50	<210> 17	
	<211> 76	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> fragmentos de NdeI a SalI	
60	<220>	
	<221> CDS	
	<222> (2)..(73)	
65		

ES 2 295 404 T3

<400> 17

5	t	atg	gac	ctg	aac	tgt	aaa	tac	gac	gaa	ctg	act	tac	aaa	gaa	tgg	tgt	49
	Met	Asp	Leu	Asn	Cys	Lys	Tyr	Asp	Glu	Leu	Thr	Tyr	Lys	Glu	Trp	Cys		
	1				5					10					15			
	cag	ttc	aac	ggg	gtg	gag	gcg	gtg	ggg								76	
	Gln	Phe	Asn	Gly	Val	Glu	Ala	Val										
10				20														

<210> 18

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 18

25	Met	Asp	Leu	Asn	Cys	Lys	Tyr	Asp	Glu	Leu	Thr	Tyr	Lys	Glu	Trp	Cys
	1				5					10					15	
	Gln	Phe	Asn	Gly	Val	Glu	Ala	Val								
30				20												

<210> 19

<211> 74

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> fragmentos de NdeI a SalI

<220>

<221> CDS

<222> (2)..(73)

<400> 19

50	t	atg	ttc	cac	gac	tgt	aaa	tac	gac	ctg	ctg	act	cgt	cag	atg	gtt	tgt	49
	Met	Phe	His	Asp	Cys	Lys	Tyr	Asp	Leu	Leu	Thr	Arg	Gln	Met	Val	Cys		
	1				5					10					15			
	cac	ggt	ctg	ggt	gga	ggc	ggt	ggg	g								74	
55	His	Gly	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly										
				20														

<210> 20

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

ES 2 295 404 T3

<400> 20
 Met Phe His Asp Cys Lys Tyr Asp Leu Leu Thr Arg Gln Met Val Cys
 1 5 10 15
 5 His Gly Leu Gly Gly Gly Gly Gly
 20
 <210> 21
 <211> 74
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> fragmentos de NdeI a SalI
 20 <220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(73)
 25 <400> 21
 t acg cgt aac cac tgt ttc tgg gac cac ctg ctg aaa cag gac atc tgt 49
 Met Arg Asn His Cys Phe Trp Asp His Leu Leu Lys Gln Asp Ile Cys
 1 5 10 15
 30 ccg tct ccg ggt gga ggc ggt ggg g 74
 Pro Ser Pro Gly Gly Gly Gly
 20
 35 <210> 22
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Constructo sintético
 45 <400> 22
 Met Arg Asn His Cys Phe Trp Asp His Leu Leu Lys Gln Asp Ile Cys
 1 5 10 15
 50 Pro Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly
 20
 <210> 23
 55 <211> 74
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> fragmentos de NdeI a SalI
 65 <220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(73)

ES 2 295 404 T3

<400> 23

5	t	atg	gct	aac	cag	tgt	tgg	tgg	gac	tct	ctg	ctg	aaa	aaa	aac	ggt	tgt	49
	Met	Ala	Asn	Gln	Cys	Trp	Trp	Asp	Ser	Leu	Leu	Lys	Lys	Asn	Val	Cys		
	1				5					10					15			
	gaa	ttc	ttc	ggg	gga	ggc	ggg	ggg	g								74	
10	Glu	Phe	Phe	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly										
				20														

<210> 24

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 24

25	Met	Ala	Asn	Gln	Cys	Trp	Trp	Asp	Ser	Leu	Leu	Lys	Lys	Asn	Val	Cys
	1				5					10					15	
	Glu	Phe	Phe	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly								
30				20												

<210> 25

<211> 74

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> fragmentos de NdeI a SalI

<220>

<221> CDS

<222> (2)..(73)

<400> 25

50	t	atg	ttc	cac	gac	tgc	aaa	tgg	gac	ctg	ctg	acc	aaa	cag	tgg	ggt	tgt	49
	Met	Phe	His	Asp	Cys	Lys	Trp	Asp	Leu	Leu	Thr	Lys	Gln	Trp	Val	Cys		
	1				5					10					15			
	cac	ggg	ctg	ggg	gga	ggc	ggg	ggg	g								74	
55	His	Gly	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly										
				20														

<210> 26

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

ES 2 295 404 T3

<400> 26

5 Met Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys
1 5 10 15

His Gly Leu Gly Gly Gly Gly Gly
20

10

<210> 27

<211> 7285

<212> ADN

15

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Vector pAMG21-RANK-Fc

<400> 27

25 gatcagcagt ccccggaaca tcgtagctga cgccttcgcg ttgctcagtt gtccaacccc 60
ggaacgga aaaagcaagt tttccccgct cccggcggtt caataactga aaaccatact 120
atttcacagt ttaaatacaca ttaaacgaca gtaatccccg ttgatttggt cgccaacaca 180
30 gatcttcgtc acaattctca agtcgctgat ttcaaaaaac tgtagtatcc tctgcgaaac 240
gatccctggt tgagtattga ggaggcgaga tgtcgcagac agaaaatgca gtgacttcct 300
cattgagtca aaagcggttt gtgcgcagag gtaagcctat gactgactct gagaaacaaa 360
35 tggccgttgt tgcaagaaaa cgtcttacac acaagagat aaaagttttt gtcaaaaatc 420
ctctgaagga tctcatggtt gagtactgag agagagaggg gataacacag gctcagttcg 480
ttgagaaaat catcaagat gaactgcaa gactggatat actaaagtaa agactttact 540
40 ttgtggcgta gcatgctaga ttactgatcg ttaaggaat tttgtggctg gccacgccgt 600
aaggtggcaa ggaactggtt ctgatgtgga ttacaggag ccagaaaagc aaaaaccccg 660

45

50

55

60

65

ES 2 295 404 T3

	ataatcttct tcaacttttg cgagtacgaa aagattaccg gggcccactt aaaccgtata	720
	gccaacaatt cagctatgcg gggagtatag ttatatgccc ggaaaagttc aagacttctt	780
5	tctgtgctcg ctccttctgc gcattgtaag tgcaggatgg tgtgactgat cttcaccaaa	840
	cgtattaccg ccaggtaaag aaccggaatc cgggtgtttac accccgtgaa ggtgcaggaa	900
	cgctgaagtt ctgcgaaaaa ctgatggaaa aggcgggtggg cttcacttcc cgttttgatt	960
10	tcgccattca tgtggcgcac gcccgttcgc gtgatctgcy tcgccgtatg ccaccagtgc	1020
	tgcgtcgtcg ggctattgat gcgctcttgc aggggctgtg tttccactat gaccgcgtgg	1080
	ccaaccgcgt ccagtgtccc atcaccacgc tggccattga gtgcggactg gcgacggagt	1140
15	ctgctgccgg aaaactctcc atcaccctgt ccaccctgtc cctgacgttc ctgtcagagc	1200
	tgggactgat tacctaccag acggaatatg acccgcttat cgggtgctac attccgaccg	1260
20	atatcacgtt cacatctgca ctgtttgctg ccctcgatgt atcagaggag gcagtggccg	1320
	ccgcgcgccg cagccgtgtg gtatgggaaa acaaaacaacg caaaaagcag gggctggata	1380
	ccctgggcat ggatgaactg atagcgaag cctggcggtt tggtcgtgag cgttttcgca	1440
25	gttatcagac agagcttaag tcccgtggaa taaagcgtgc ccgtgcgcgt cgtgatgcgg	1500
	acagggaaacg tcaggatatt gtcaccctgg tgaaacggca gctgacgcgc gaaatcgcg	1560
	aaggggcgtt cactgccaat cgtgaggcgg taaaacgcga agttgagcgt cgtgtgaagg	1620
30	agcgcacgat tctgtcacgt aaccgtaatt acagccggct ggccacagct tccccctgaa	1680
	agtgaacctc tctgaataat ccggcctgcy ccggaggctt ccgcacgtct gaagcccgc	1740
	agcgacaaaa aatcagcac cacatacaaa aaacaacctc atcatccagc ttctggtgca	1800
35	tccggccccc cctgttttcg atacaaaaca cgcctcacag acggggaatt ttgcttatcc	1860
	acattaaact gcaagggact tcccataag gttacaaccg ttcatgtcat aaagcgccat	1920
	ccgccagcgt tacagggtgc aatgtatctt ttaaacacct gtttatatct cttttaact	1980
40	acttaattac attcatttaa aaagaaaacc tattcaactg ctgtccttgg acagacagat	2040
	atgcacctcc caccgcaagc ggcgggcccc taccggagcc gctttagtta caacactcag	2100
	acacaaccac cagaaaaacc ccggtccagc gcagaactga aaccacaaag cccctccctc	2160
45	ataactgaaa agcgcccccg ccccggtccg aaggggccgga acagagtcgc ttttaattat	2220
	gaatgttgta actacttcat catcgtgtc agtcttctcg ctggaagttc tcagtacacg	2280
	ctcgtgaagcy gccctgacgg cccgctaacg cggagatacg ccccgacttc gggtaaacc	2340
50	tcgtcgggac cactccgacc gcgcacagaa gctctctcat ggctgaaagc gggatgggtc	2400
	tggcagggct ggggatgggt aagggtgaaat ctatcaatca gtaccggctt acgcccggct	2460
	tcggcggttt tactcctgtt tcatatatga aacaacagggt caccgccttc catgccgctg	2520
55	atgcggcata tcctggtaac gatatctgaa ttgttatata tgtgtatata cgtggtaatg	2580
	acaaaaatag gacaagttaa aaatttacag gcgatgcaat gattcaaaac cgtaatcaat	2640
	atcgggggtg ggcgaagaac tccagcatga gatccccgcg ctggaggatc atccagccgg	2700
60		
65		

ES 2 295 404 T3

	cgtcccggaa aacgattccg aagcccaacc ttcatagaa ggcggcgggtg gaatcgaaat	2760
	ctcgtgatgg caggttgggc gtcgcttggg cggtcatttc gaaccccaga gtcccgtca	2820
5	gaagaactcg tcaagaaggc gatagaaggc gatgcgtgc gaatcgggag cggcgatacc	2880
	gtaaagcacg aggaagcggg cagcccattc gccgccaagc tcttcagcaa tatcacgggt	2940
	agccaacgct atgtcctgat agcgggtccgc cacaccacgc cggccacagt cgatgaatcc	3000
10	agaaaagcgg ccattttcca ccatgatatt cggcaagcag gcatcgccat gagtcacgac	3060
	gagatcctcg ccgtcgggca tgcgcgcctt gagcctggcg aacagttcgg ctggcgcgag	3120
	cccctgatgc tcttcgtcca gatcatcctg atcgacaaga ccggcttcca tccgagtacg	3180
15	tgctcgctcg atgcgatgtt tcgcttgggtg gtcgaatggg caggtagccg gatcaagcgt	3240
	atgcagccgc cgcattgcat cagccatpat ggatactttc tcggcaggag caagggtgaga	3300
	tgacaggaga tcctgccccg gcacttcgcc caatagcagc cagtccttc cctcttcaat	3360
20	gacaacgtcg agcacagctg cgcaaggaaac gcccgctcgtg gccagccacg atagccgcgc	3420
	tgcttcgtcc tgcaattcat tcaggacacc ggacaggctg gtcttgacaa aaagaaccgg	3480
	gcgcccctgc gctgacagcc ggaacacgga gccatcagag cagccgattg tctgttggtc	3540
25	ccagtcatag ccgaatagcc tctccaccca agcggccgga gaacctgcgt gcaatccatc	3600
	ttgttcaatc atgcgaaacg atcctcatcc tgtctcttga tctgatcttg atcccctgcg	3660
	ccatcagatc cttggcggca agaaagccat ccagtttact ttgcagggct tcccaacctt	3720
30	accagagggc gcccagctg gcaattccgg ttcgcttgct gtccataaaa ccgcccagtc	3780
	tagctatcgc catgtaagcc cactgcaagc tacctgcttt ctctttgcgc ttgcgttttc	3840
	ccttgctcag atagrrragt agctpacatt catccggggg cagcacggtt tctgcggact	3900
35	ggctttctac gtgttccgct tccttttagca gcccttgcg cctgagtgtt tgcggcagcg	3960
	tgaagctaca tatatgtgat ccgggcaaat cgctgaatat tccttttgtc tccgaccatc	4020
	aggcacctga gtcgctgtct ttttcgtgac attcagttcg ctgcgctcac ggctctggca	4080
40	gtgaatgggg gtaaattggca ctacaggcgc cttttatgga ttcattgcaag gaaactaccc	4140
	ataatacaag aaaagcccgt caggggcttc tcagggcgtt ttatggcggg tctgctatgt	4200
	ggtgctatct gactttttgc tgttcagcag ttcctgccct ctgattttcc agtctgacca	4260
45	cttcggatta tcccgtgaca ggtcattcag actggctaata gcaccagta aggcagcggg	4320
	atcatcaaca ggcttaccgg tcttactgtc gaagacgtgc gtaacgtatg catggtctcc	4380
	ccatgcgaga gtagggaact gccaggcatc aaataaaacg aaaggctcag tcgaaagact	4440
50	gggcctttcg ttttatctgt tgtttgtcgg tgaacgctct cctgagtagg acaaatccgc	4500
	cgggagcggg tttgaacggt gcgaagcaac ggcccggagg gtggcgggca ggacgcccgc	4560
	cataaactgc caggcatcaa attaagcaga aggccatcct gacggatggc ctttttgcgt	4620
55	ttctacaaac tcttttgttt atttttctaa atacattcaa atatggacgt cgtacttaac	4680
	ttttaagta tgggcaatca attgctcctg ttaaaattgc tttagaata ctttggcagc	4740

ES 2 295 404 T3

ggtttgttgt attgagtttc atttgcgcac tggttaaatg gaaagtgacc gtgcgcttac 4800
 tacagcctaa tttttttgaa atatcccaag agctttttcc ttcgcatgcc cacgctaacc 4860
 5 attctttttc tcttttgggt aaatcggtgt ttgatttatt atttgcata tttatttttc 4920
 gataattatc aactagagaa ggaacaatta atggatgtgt catcacgca tgtaaaaata 4980
 aactatctat atagttgtct ttctctgaat gtgcaaaact aagcattccg aagccattat 5040
 10 tagcagtatg aatagggaaa cttaaaccag tgataagacc tgatgatttc gcttctttaa 5100
 ttacatttgg agatttttta ttacagcat tgttttcaaa tatattccaa ttaatcgggtg 5160
 aatgattgga gttagaataa tctactatag gatcatattt tattaataa ggcgtatcat 5220
 15 aatattgcct ccatttttta gggttaattat ccagaattga aatatcagat ttaaccatag 5280
 aatgaggata aatgatcgcg agtaataat attcacaatg taccatttta gtcatatcag 5340
 ataagcattg attaatatca ttattgcttc tacaggcttt aattttatta attattctgt 5400
 20 aagtgtcgtc ggcatttatg tctttcatac ccattctctt atccttacct attgtttgtc 5460
 gcaagttttg cgtgttatat atcattaaaa cggtaataga ttgacatttg attctaataa 5520
 attggatttt tgtcacacta ttatatcgct tgaaatacaa ttgtttaaca taagtacctg 5580
 25 taggatcgta caggtttacg caagaaatg gtttgttata gtcgattaat cgatttgatt 5640
 ctagatttgt ttaactaat taaaggagga ataacatatg atcgctccac catgcaccag 5700
 tgagaagcat tatgagcatc tgggacgggt ctgtaacaaa tgtgaaccag gaaagtacat 5760
 30 gtctttctaaa tgcactacta cctctgacag tgtatgtctg ccctgtggcc cggatgaata 5820
 cttggatagc tggaatgaag aagataaatg cttgctgcat aaagtttgtg atacaggcaa 5880
 ggccctgggt gccgtgggtc cgggcaacag tacgaccccc cggcgctgcg cgtgcacggc 5940
 35 tgggtaccac tggagccagg actgcgagtg ctgcccgcgc aacaccgagt gcgcgcggg 6000
 cctgggcgcc cagcaccgt tgcagctcaa caaggacaca gtgtgcaaac cttgccttgc 6060
 aggcacttc tctgatgctt tttctccac ggacaaatgc agaccctgga ccaactgtac 6120
 40 cttccttggg aagagagtag aacatcatgg gacagagaaa tccgatgtgg tttgcagttc 6180
 tttcttgcca gctagaaaac caccaaatga acccatgtt tacgtcgaca aaactcacac 6240
 atgtccacct tgtccagctc cggaaactct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc 6300
 45 aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga 6360
 cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca 6420
 taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt 6480
 50 cctcatcgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtga aggtctccaa 6540
 caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga 6600
 accacagggtg tacaccctgc cccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct 6660
 55 gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg 6720
 gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt 6780

ES 2 295 404 T3

cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg 6840
 ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc 6900
 5 gggtaaataa tggatccgcg gaaagaagaa gaagaagaag aaagcccgaag aggaagctga 6960
 gttggctgct gccaccgctg agcaataact agcataaccc cttggggcct ctaaacgggt 7020
 cttgaggggt tttttgctga aaggaggaac cgctcttcac gctcttcacg cggataaata 7080
 10 agtaacgatc cgggccagta atgacctcag aactccatct ggatttggtc agaacgctcg 7140
 gttgccgcg ggcgtttttt attggtgaga atcgagcaa cttgtcgcgc caatcgagcc 7200
 atgtcgtcgt caacgacccc ccattcaaga acagcaagca gcattgagaa ctttggaatc 7260
 15 cagtcctct tccacctgct gaccg 7285

<210> 28
 20 <211> 7285
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Vector pAMG21-RANK-Fc
 30 <220>
 <221> característica_misc
 <223> Xaa (posición 1, 2, 3, 15, 16, 17) están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;
 Xaa (posición 5, 6, 7, 9, 13) son cada uno independientemente restos aminoácidos.
 35 <400> 28

Gly Ala Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Cys Cys Cys Cys Gly Gly
 1 5 10 15
 Ala Ala Cys Ala Thr Cys Gly Thr Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Gly
 20 25 30
 Cys Cys Thr Thr Cys Gly Cys Gly Thr Thr Gly Cys Thr Cys Ala Gly
 35 40 45
 Thr Thr Gly Thr Cys Cys Ala Ala Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala Ala
 50 55 60
 Ala Cys Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Cys Ala Ala Gly Thr
 65 70 75 80
 Thr Thr Thr Cys Cys Cys Cys Gly Cys Thr Cys Cys Cys Gly Gly Cys
 85 90 95
 Gly Thr Thr Thr Cys Ala Ala Thr Ala Ala Cys Thr Gly Ala Ala Ala
 100 105 110
 Ala Cys Cys Ala Thr Ala Cys Thr Ala Thr Thr Thr Cys Ala Cys Ala
 115 120 125

ES 2 295 404 T3

Gly Thr Thr Thr Ala Ala Ala Thr Cys Ala Cys Ala Thr Thr Ala Ala
 130 135 140
 5 Ala Cys Gly Ala Cys Ala Gly Thr Ala Ala Thr Cys Cys Cys Cys Gly
 145 150 155 160
 10 Thr Thr Gly Ala Thr Thr Thr Gly Thr Gly Cys Gly Cys Cys Ala Ala
 165 170 175
 15 Cys Ala Cys Ala Gly Ala Thr Cys Thr Thr Cys Gly Thr Cys Ala Cys
 180 185 190
 20 Ala Ala Thr Thr Cys Thr Cys Ala Ala Gly Thr Cys Gly Cys Thr Gly
 195 200 205
 25 Ala Thr Thr Thr Cys Ala Ala Ala Ala Ala Cys Thr Gly Thr Ala
 210 215 220
 30 Gly Thr Ala Thr Cys Cys Thr Cys Thr Gly Cys Gly Ala Ala Ala Cys
 225 230 235 240
 35 Gly Ala Thr Cys Cys Cys Thr Gly Thr Thr Thr Gly Ala Gly Thr Ala
 245 250 255
 40 Thr Thr Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Ala Gly Ala Thr Gly
 260 265 270
 45 Thr Cys Gly Cys Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Ala Ala Thr Gly
 275 280 285
 50 Cys Ala Gly Thr Gly Ala Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Ala Thr Thr
 290 295 300
 55 Gly Ala Gly Thr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Cys Gly Gly Thr Thr Thr
 305 310 315 320
 60 Gly Thr Gly Cys Gly Cys Ala Gly Ala Gly Gly Thr Ala Ala Gly Cys
 325 330 335
 65 Cys Thr Ala Thr Gly Ala Cys Thr Gly Ala Cys Thr Cys Thr Gly Ala
 340 345 350
 Gly Ala Ala Ala Cys Ala Ala Ala Thr Gly Gly Cys Cys Gly Thr Thr
 355 360 365
 Gly Thr Thr Gly Cys Ala Ala Gly Ala Ala Ala Cys Gly Thr Cys
 370 375 380
 Thr Thr Ala Cys Ala Cys Ala Cys Ala Ala Ala Gly Ala Gly Ala Thr
 385 390 395 400

ES 2 295 404 T3

Ala Ala Ala Ala Gly Thr Thr Thr Thr Thr Gly Thr Cys Ala Ala Ala
405 410 415

5 Ala Ala Thr Cys Cys Thr Cys Thr Gly Ala Ala Gly Gly Ala Thr Cys
420 425 430

10 Thr Cys Ala Thr Gly Gly Thr Thr Gly Ala Gly Thr Ala Cys Thr Gly
435 440 445

15 Cys Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Thr Ala
450 455 460

Ala Cys Ala Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Ala Gly Thr Thr Cys Gly
465 470 475 480

20 Thr Thr Gly Ala Gly Ala Ala Ala Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Ala
485 490 495

25 Ala Gly Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala Gly Ala
500 505 510

Cys Thr Gly Gly Ala Thr Ala Thr Ala Cys Thr Ala Ala Ala Gly Thr
515 520 525

30 Ala Ala Ala Gly Ala Cys Thr Thr Thr Ala Cys Thr Thr Thr Gly Thr
530 535 540

35 Gly Gly Cys Gly Thr Ala Gly Cys Ala Thr Gly Cys Thr Ala Gly Ala
545 550 555 560

Thr Thr Ala Cys Thr Gly Ala Thr Cys Gly Thr Thr Thr Ala Ala Gly
565 570 575

40 Gly Ala Ala Thr Thr Thr Thr Gly Thr Gly Gly Cys Thr Gly Gly Cys
580 585 590

45 Cys Ala Cys Gly Cys Cys Gly Thr Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Cys
595 600 605

Ala Ala Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Thr Thr Cys Thr Gly Ala
610 615 620

50 Thr Gly Thr Gly Gly Ala Thr Thr Thr Ala Cys Ala Gly Gly Ala Gly
625 630 635 640

55 Cys Cys Ala Gly Ala Ala Ala Ala Gly Cys Ala Ala Ala Ala Cys
645 650 655

60 Cys Cys Cys Gly Ala Thr Ala Ala Thr Cys Thr Thr Cys Thr Thr Cys
660 665 670

65

ES 2 295 404 T3

Ala Ala Cys Thr Thr Thr Thr Gly Cys Gly Ala Gly Thr Ala Cys Gly
675 680 685

5 Ala Ala Ala Ala Gly Ala Thr Thr Ala Cys Cys Gly Gly Gly Gly Cys
690 695 700

10 Cys Cys Ala Cys Thr Thr Ala Ala Ala Cys Cys Gly Thr Ala Thr Ala
705 710 715 720

Gly Cys Cys Ala Ala Cys Ala Ala Thr Thr Cys Ala Gly Cys Thr Ala
725 730 735

15 Thr Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ala Gly Thr Ala Thr Ala Gly Thr Thr
740 745 750

20 Ala Thr Ala Thr Gly Cys Cys Cys Gly Gly Ala Ala Ala Ala Gly Thr
755 760 765

25 Thr Cys Ala Ala Gly Ala Cys Thr Thr Cys Thr Thr Thr Cys Thr Gly
770 775 780

Thr Gly Cys Thr Cys Gly Cys Thr Cys Cys Thr Thr Cys Thr Gly Cys
785 790 795 800

30 Gly Cys Ala Thr Thr Gly Thr Ala Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Gly
805 810 815

35 Ala Thr Gly Gly Thr Gly Thr Gly Ala Cys Thr Gly Ala Thr Cys Thr
820 825 830

Thr Cys Ala Cys Cys Ala Ala Ala Cys Gly Thr Ala Thr Thr Ala Cys
835 840 845

40 Cys Gly Cys Cys Ala Gly Gly Thr Ala Ala Ala Gly Ala Ala Cys Cys
850 855 860

45 Cys Gly Ala Ala Thr Cys Cys Gly Gly Thr Gly Thr Thr Thr Ala Cys
865 870 875 880

Ala Cys Cys Cys Cys Gly Thr Gly Ala Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala
885 890 895

50 Gly Gly Ala Ala Cys Gly Cys Thr Gly Ala Ala Gly Thr Thr Cys Thr
900 905 910

55 Gly Cys Gly Ala Ala Ala Ala Ala Cys Thr Gly Ala Thr Gly Gly Ala
915 920 925

60 Ala Ala Ala Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly Gly Cys Thr Thr Cys
930 935 940

ES 2 295 404 T3

Ala Cys Thr Thr Cys Cys Cys Gly Thr Thr Thr Thr Gly Ala Thr Thr
 945 950 955 960
 5 Thr Cys Gly Cys Cys Ala Thr Thr Cys Ala Thr Gly Thr Gly Gly Cys
 965 970 975
 10 Gly Cys Ala Cys Gly Cys Cys Cys Gly Thr Thr Cys Gly Cys Gly Thr
 980 985 990
 Gly Ala Thr Cys Thr Gly Cys Gly Thr Cys Gly Cys Cys Gly Thr Ala
 995 1000 1005
 15 Thr Gly Cys Cys Ala Cys Cys Ala Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys
 1010 1015 1020
 20 Gly Thr Cys Gly Thr Cys Gly Gly Gly Cys Thr Ala Thr Thr Gly
 1025 1030 1035
 Ala Thr Gly Cys Gly Cys Thr Cys Thr Thr Gly Cys Ala Gly Gly
 1040 1045 1050
 25 Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Thr Thr Thr Cys Cys Ala Cys Thr
 1055 1060 1065
 30 Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Gly Cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala
 1070 1075 1080
 Ala Cys Cys Gly Cys Gly Thr Cys Cys Ala Gly Thr Gly Cys Thr
 1085 1090 1095
 35 Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Gly
 1100 1105 1110
 40 Cys Cys Ala Thr Thr Gly Ala Gly Thr Gly Cys Gly Gly Ala Cys
 1115 1120 1125
 45 Thr Gly Gly Cys Gly Ala Cys Gly Gly Ala Gly Thr Cys Thr Gly
 1130 1135 1140
 Cys Thr Gly Cys Cys Gly Gly Ala Ala Ala Ala Cys Thr Cys Thr
 1145 1150 1155
 50 Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Ala
 1160 1165 1170
 55 Cys Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Gly Thr
 1175 1180 1185
 60 Thr Cys Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly
 1190 1195 1200
 65

ES 2 295 404 T3

Gly Ala Cys Thr Gly Ala Thr Thr Ala Cys Cys Thr Ala Cys Cys
 1205 1210 1215
 5 Ala Gly Ala Cys Gly Gly Ala Ala Thr Ala Thr Gly Ala Cys Cys
 1220 1225 1230
 10 Cys Gly Cys Thr Thr Ala Thr Cys Gly Gly Gly Thr Gly Cys Thr
 1235 1240 1245
 15 Ala Cys Ala Thr Thr Cys Cys Gly Ala Cys Cys Gly Ala Thr Ala
 1250 1255 1260
 20 Thr Cys Ala Cys Gly Thr Thr Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly
 1265 1270 1275
 25 Cys Ala Cys Thr Gly Thr Thr Thr Gly Cys Thr Gly Cys Cys Cys
 1280 1285 1290
 30 Thr Cys Gly Ala Thr Gly Thr Ala Thr Cys Ala Gly Ala Gly Gly
 1295 1300 1305
 35 Ala Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly
 1310 1315 1320
 40 Cys Gly Cys Gly Cys Cys Gly Cys Ala Gly Cys Cys Gly Thr Gly
 1325 1330 1335
 45 Thr Gly Gly Thr Ala Thr Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Cys Ala
 1340 1345 1350
 50 Ala Ala Cys Ala Ala Cys Gly Cys Ala Ala Ala Ala Ala Gly Cys
 1355 1360 1365
 55 Ala Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Thr Ala Cys Cys Cys
 1370 1375 1380
 60 Thr Gly Gly Gly Cys Ala Thr Gly Gly Ala Thr Gly Ala Ala Cys
 1385 1390 1395
 65 Thr Gly Ala Thr Ala Gly Cys Gly Ala Ala Ala Gly Cys Cys Thr
 1400 1405 1410
 Gly Gly Cys Gly Thr Thr Thr Thr Gly Thr Thr Cys Gly Thr Gly
 1415 1420 1425
 Ala Gly Cys Gly Thr Thr Thr Thr Cys Gly Cys Ala Gly Thr Thr
 1430 1435 1440
 Ala Thr Cys Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Cys Thr Thr Ala
 1445 1450 1455

ES 2 295 404 T3

Ala Gly Thr Cys Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Ala Thr Ala Ala
1460 1465 1470

5 Ala Gly Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Gly Thr Gly Cys Gly Cys
1475 1480 1485

10 Gly Thr Cys Gly Thr Gly Ala Thr Gly Cys Gly Gly Ala Cys Ala
1490 1495 1500

Gly Gly Gly Ala Ala Cys Gly Thr Cys Ala Gly Gly Ala Thr Ala
1505 1510 1515

15 Thr Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Ala
1520 1525 1530

20 Ala Ala Cys Gly Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Gly Cys
1535 1540 1545

Gly Cys Gly Ala Ala Ala Thr Cys Gly Cys Gly Gly Ala Ala Gly
1550 1555 1560

25 Gly Gly Cys Gly Cys Thr Thr Cys Ala Cys Thr Gly Cys Cys Ala
1565 1570 1575

30 Ala Thr Cys Gly Thr Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Thr Ala Ala
1580 1585 1590

Ala Ala Cys Gly Cys Gly Ala Ala Gly Thr Thr Gly Ala Gly Cys
1595 1600 1605

35 Gly Thr Cys Gly Thr Gly Thr Gly Ala Ala Gly Gly Ala Gly Cys
1610 1615 1620

40 Gly Cys Ala Thr Gly Ala Thr Thr Cys Thr Gly Thr Cys Ala Cys
1625 1630 1635

45 Gly Thr Ala Ala Cys Cys Gly Thr Ala Ala Thr Thr Ala Cys Ala
1640 1645 1650

Gly Cys Cys Gly Gly Cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala Cys Ala Gly
1655 1660 1665

50 Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Ala Ala Ala Gly Thr
1670 1675 1680

55 Gly Ala Cys Cys Thr Cys Cys Thr Cys Thr Gly Ala Ala Thr Ala
1685 1690 1695

60 Ala Thr Cys Cys Gly Gly Cys Cys Thr Gly Cys Gly Cys Cys Gly
1700 1705 1710

ES 2 295 404 T3

Gly Ala Gly Gly Cys Thr Thr Cys Cys Gly Cys Ala Cys Gly Thr
 1715 1720 1725
 5 Cys Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Gly Ala Cys Ala Gly Cys
 1730 1735 1740
 10 Gly Cys Ala Cys Ala Ala Ala Ala Ala Ala Thr Cys Ala Gly Cys
 1745 1750 1755
 15 Ala Cys Cys Ala Cys Ala Thr Ala Cys Ala Ala Ala Ala Ala Ala
 1760 1765 1770
 Cys Ala Ala Cys Cys Thr Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys Cys Ala
 1775 1780 1785
 20 Gly Cys Thr Thr Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala Thr Cys Cys
 1790 1795 1800
 25 Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Thr Thr Thr Thr
 1805 1810 1815
 Cys Gly Ala Thr Ala Cys Ala Ala Ala Ala Cys Ala Cys Gly Cys
 1820 1825 1830
 30 Cys Thr Cys Ala Cys Ala Gly Ala Cys Gly Gly Gly Gly Ala Ala
 1835 1840 1845
 35 Thr Thr Thr Thr Gly Cys Thr Thr Ala Thr Cys Cys Ala Cys Ala
 1850 1855 1860
 Thr Thr Ala Ala Ala Cys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Gly Gly Ala
 1865 1870 1875
 40 Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Ala Thr Ala Ala Gly Gly Thr Thr
 1880 1885 1890
 45 Ala Cys Ala Ala Cys Cys Gly Thr Thr Cys Ala Thr Gly Thr Cys
 1895 1900 1905
 Ala Thr Ala Ala Ala Gly Cys Gly Cys Cys Ala Thr Cys Cys Gly
 1910 1915 1920
 50 Cys Cys Ala Gly Cys Gly Thr Thr Ala Cys Ala Gly Gly Gly Thr
 1925 1930 1935
 55 Gly Cys Ala Ala Thr Gly Thr Ala Thr Cys Thr Thr Thr Thr Ala
 1940 1945 1950
 60 Ala Ala Cys Ala Cys Cys Thr Gly Thr Thr Thr Ala Thr Ala Thr
 1955 1960 1965

ES 2 295 404 T3

Cys Thr Cys Cys Thr Thr Thr Ala Ala Ala Cys Thr Ala Cys Thr
 1970 1975 1980
 5 Thr Ala Ala Thr Thr Ala Cys Ala Thr Thr Cys Ala Thr Thr Thr
 1985 1990 1995
 10 Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Ala Cys Cys Thr Ala Thr
 2000 2005 2010
 15 Thr Cys Ala Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly Thr Cys Cys Thr Thr
 2015 2020 2025
 20 Gly Gly Ala Cys Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Thr Ala Thr Gly
 2030 2035 2040
 25 Cys Ala Cys Cys Thr Cys Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys Ala Ala
 2045 2050 2055
 30 Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Gly Cys Cys Cys Cys Thr Ala Cys
 2060 2065 2070
 35 Cys Gly Gly Ala Gly Cys Cys Gly Cys Thr Thr Thr Ala Gly Thr
 2075 2080 2085
 40 Thr Ala Cys Ala Ala Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Ala Cys Ala
 2090 2095 2100
 45 Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Gly Ala Ala Ala Ala Ala
 2105 2110 2115
 50 Cys Cys Cys Cys Gly Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys Gly Cys Ala
 2120 2125 2130
 55 Gly Ala Ala Cys Thr Gly Ala Ala Ala Cys Cys Ala Cys Ala Ala
 2135 2140 2145
 60 Ala Gly Cys Cys Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr Cys Ala Thr Ala
 2150 2155 2160
 65 Ala Cys Thr Gly Ala Ala Ala Ala Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys
 2165 2170 2175
 Cys Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Thr Cys Cys Gly Ala Ala Gly
 2180 2185 2190
 Gly Gly Cys Cys Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Ala Gly Thr Cys
 2195 2200 2205
 Gly Cys Thr Thr Thr Thr Ala Ala Thr Thr Ala Thr Gly Ala Ala
 2210 2215 2220

ES 2 295 404 T3

Thr Gly Thr Thr Gly Thr Ala Ala Cys Thr Ala Cys Thr Thr Cys
 2225 2230 2235
 5
 Ala Thr Cys Ala Thr Cys Gly Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Thr
 2240 2245 2250
 10
 Cys Thr Thr Cys Thr Cys Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Gly Thr
 2255 2260 2265
 15
 Thr Cys Thr Cys Ala Gly Thr Ala Cys Ala Cys Gly Cys Thr Cys
 2270 2275 2280
 20
 Gly Thr Ala Ala Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys
 2285 2290 2295
 25
 Gly Gly Cys Cys Cys Gly Cys Thr Ala Ala Cys Gly Cys Gly Gly
 2300 2305 2310
 30
 Ala Gly Ala Thr Ala Cys Gly Cys Cys Cys Gly Ala Cys Thr
 2315 2320 2325
 35
 Thr Cys Gly Gly Gly Thr Ala Ala Ala Cys Cys Cys Thr Cys Gly
 2330 2335 2340
 40
 Thr Cys Gly Gly Gly Ala Cys Cys Ala Cys Thr Cys Cys Gly Ala
 2345 2350 2355
 45
 Cys Cys Gly Cys Gly Cys Ala Cys Ala Gly Ala Ala Gly Cys Thr
 2360 2365 2370
 50
 Cys Thr Cys Thr Cys Ala Thr Gly Gly Cys Thr Gly Ala Ala Ala
 2375 2380 2385
 55
 Gly Cys Gly Gly Gly Thr Ala Thr Gly Gly Thr Cys Thr Gly Gly
 2390 2395 2400
 60
 Cys Ala Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ala Thr Gly Gly
 2405 2410 2415
 65
 Gly Thr Ala Ala Gly Gly Thr Gly Ala Ala Ala Thr Cys Thr Ala
 2420 2425 2430
 Thr Cys Ala Ala Thr Cys Ala Gly Thr Ala Cys Cys Gly Gly Cys
 2435 2440 2445
 Thr Thr Ala Cys Gly Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Thr Cys Gly
 2450 2455 2460
 Gly Cys Gly Gly Thr Thr Thr Thr Ala Cys Thr Cys Cys Thr Gly
 2465 2470 2475

ES 2 295 404 T3

Thr Thr Thr Cys Ala Thr Ala Thr Ala Thr Gly Ala Ala Ala Cys
 2480 2485 2490
 5 Ala Ala Cys Ala Gly Gly Thr Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Thr
 2495 2500 2505
 10 Thr Cys Cys Ala Thr Gly Cys Cys Gly Cys Thr Gly Ala Thr Gly
 2510 2515 2520
 Cys Gly Gly Cys Ala Thr Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Thr Ala
 2525 2530 2535
 15 Ala Cys Gly Ala Thr Ala Thr Cys Thr Gly Ala Ala Thr Thr Gly
 2540 2545 2550
 20 Thr Thr Ala Thr Ala Cys Ala Thr Gly Thr Gly Thr Ala Thr Ala
 2555 2560 2565
 Thr Ala Cys Gly Thr Gly Gly Thr Ala Ala Thr Gly Ala Cys Ala
 2570 2575 2580
 25 Ala Ala Ala Ala Thr Ala Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Thr Thr
 2585 2590 2595
 30 Ala Ala Ala Ala Thr Thr Thr Ala Cys Ala Gly Gly Cys Gly
 2600 2605 2610
 Ala Thr Gly Cys Ala Ala Thr Gly Ala Thr Thr Cys Ala Ala Ala
 2615 2620 2625
 35 Cys Ala Cys Gly Thr Ala Ala Thr Cys Ala Ala Thr Ala Thr Cys
 2630 2635 2640
 40 Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Cys Gly Ala Ala Gly Ala
 2645 2650 2655
 45 Ala Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala Thr Gly Ala Gly Ala Thr
 2660 2665 2670
 Cys Cys Cys Cys Gly Cys Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Gly Ala
 2675 2680 2685
 50 Thr Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Gly Gly Cys Gly Thr
 2690 2695 2700
 55 Cys Cys Cys Gly Gly Ala Ala Ala Ala Cys Gly Ala Thr Thr Cys
 2705 2710 2715
 60 Cys Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Cys Cys Thr Thr Thr
 2720 2725 2730

ES 2 295 404 T3

Cys Ala Thr Ala Gly Ala Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly
 2735 2740 2745
 5 Thr Gly Gly Ala Ala Thr Cys Gly Ala Ala Ala Thr Cys Thr Cys
 2750 2755 2760
 10 Gly Thr Gly Ala Thr Gly Gly Cys Ala Gly Gly Thr Thr Gly Gly
 2765 2770 2775
 15 Gly Cys Gly Thr Cys Gly Cys Thr Thr Gly Gly Thr Cys Gly Gly
 2780 2785 2790
 20 Thr Cys Ala Thr Thr Thr Cys Gly Ala Ala Cys Cys Cys Ala
 2795 2800 2805
 25 Gly Ala Gly Thr Cys Cys Cys Gly Cys Thr Cys Ala Gly Ala Ala
 2810 2815 2820
 30 Gly Ala Ala Cys Thr Cys Gly Thr Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly
 2825 2830 2835
 35 Gly Cys Gly Ala Thr Ala Gly Ala Ala Gly Gly Cys Gly Ala Thr
 2840 2845 2850
 40 Gly Cys Gly Cys Thr Gly Cys Gly Ala Ala Thr Cys Gly Gly Gly
 2855 2860 2865
 45 Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ala Thr Ala Cys Cys Gly Thr Ala
 2870 2875 2880
 50 Ala Ala Gly Cys Ala Cys Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Cys Gly
 2885 2890 2895
 55 Gly Thr Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Thr Thr Cys Gly Cys Cys
 2900 2905 2910
 60 Gly Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Cys Thr Thr Cys Ala Gly Cys
 2915 2920 2925
 65 Ala Ala Thr Ala Thr Cys Ala Cys Gly Gly Gly Thr Ala Gly Cys
 2930 2935 2940
 Cys Ala Ala Cys Gly Cys Thr Ala Thr Gly Thr Cys Cys Thr Gly
 2945 2950 2955
 Ala Thr Ala Gly Cys Gly Gly Thr Cys Cys Gly Cys Cys Ala Cys
 2960 2965 2970
 Ala Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Gly Gly Cys Cys Ala Cys Ala
 2975 2980 2985

ES 2 295 404 T3

Gly Thr Cys Gly Ala Thr Gly Ala Ala Thr Cys Cys Ala Gly Ala
 2990 2995 3000
 5 Ala Ala Ala Gly Cys Gly Gly Cys Cys Ala Thr Thr Thr Thr Cys
 3005 3010 3015
 10 Cys Ala Cys Cys Ala Thr Gly Ala Thr Ala Thr Thr Cys Gly Gly
 3020 3025 3030
 15 Cys Ala Ala Gly Cys Ala Gly Gly Cys Ala Thr Cys Gly Cys Cys
 3035 3040 3045
 20 Ala Thr Gly Ala Gly Thr Cys Ala Cys Gly Ala Cys Gly Ala Gly
 3050 3055 3060
 25 Ala Thr Cys Cys Thr Cys Gly Cys Cys Gly Thr Cys Gly Gly Gly
 3065 3070 3075
 30 Cys Ala Thr Gly Cys Gly Cys Gly Cys Cys Thr Thr Gly Ala Gly
 3080 3085 3090
 35 Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly Ala Ala Cys Ala Gly Thr Thr Cys
 3095 3100 3105
 40 Gly Gly Cys Thr Gly Gly Cys Gly Cys Gly Ala Gly Cys Cys Cys
 3110 3115 3120
 45 Cys Thr Gly Ala Thr Gly Cys Thr Cys Thr Thr Cys Gly Thr Cys
 3125 3130 3135
 50 Cys Ala Gly Ala Thr Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys
 3140 3145 3150
 55 Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Cys Cys Gly Gly Cys Thr Thr Cys
 3155 3160 3165
 60 Cys Ala Thr Cys Cys Gly Ala Gly Thr Ala Cys Gly Thr Gly Cys
 3170 3175 3180
 65 Thr Cys Gly Cys Thr Cys Gly Ala Thr Gly Cys Gly Ala Thr Gly
 3185 3190 3195
 Thr Thr Thr Cys Gly Cys Thr Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Cys
 3200 3205 3210
 Gly Ala Ala Thr Gly Gly Gly Cys Ala Gly Gly Thr Ala Gly Cys
 3215 3220 3225
 Cys Gly Gly Ala Thr Cys Ala Ala Gly Cys Gly Thr Ala Thr Gly
 3230 3235 3240

ES 2 295 404 T3

Cys Ala Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Cys Ala Thr Thr Gly Cys
 3245 3250 3255
 5
 Ala Thr Cys Ala Gly Cys Cys Ala Thr Gly Ala Thr Gly Gly Ala
 3260 3265 3270
 10
 Thr Ala Cys Thr Thr Thr Cys Thr Cys Gly Gly Cys Ala Gly Gly
 3275 3280 3285
 15
 Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Ala Gly Ala Thr Gly Ala
 3290 3295 3300
 20
 Cys Ala Gly Gly Ala Gly Ala Thr Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys
 3305 3310 3315
 25
 Cys Gly Gly Cys Ala Cys Thr Thr Cys Gly Cys Cys Cys Ala Ala
 3320 3325 3330
 30
 Thr Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly Thr Cys Cys Cys Thr
 3335 3340 3345
 35
 Thr Cys Cys Cys Gly Cys Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Ala Cys
 3350 3355 3360
 40
 Ala Ala Cys Gly Thr Cys Gly Ala Gly Cys Ala Cys Ala Gly Cys
 3365 3370 3375
 45
 Thr Gly Cys Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Ala Cys Gly Cys Cys
 3380 3385 3390
 50
 Cys Gly Thr Cys Gly Thr Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys Cys Ala
 3395 3400 3405
 55
 Cys Gly Ala Thr Ala Gly Cys Cys Gly Cys Gly Cys Thr Gly Cys
 3410 3415 3420
 60
 Cys Thr Cys Gly Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Thr Thr Cys
 3425 3430 3435
 65
 Ala Thr Thr Cys Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Gly Gly Gly Ala
 3440 3445 3450
 Cys Ala Gly Gly Thr Cys Gly Gly Thr Cys Thr Thr Gly Ala Cys
 3455 3460 3465
 Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Ala Cys Cys Gly Gly Gly Cys Gly
 3470 3475 3480
 Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Gly Cys Thr Gly Ala Cys Ala Gly
 3485 3490 3495

ES 2 295 404 T3

Cys Cys Gly Gly Ala Ala Cys Ala Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys
 3500 3505 3510
 5 Ala Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Gly Ala Thr
 3515 3520 3525
 10 Thr Gly Thr Cys Thr Gly Thr Thr Gly Thr Gly Cys Cys Cys Ala
 3530 3535 3540
 15 Gly Thr Cys Ala Thr Ala Gly Cys Cys Gly Ala Ala Thr Ala Gly
 3545 3550 3555
 20 Cys Cys Thr Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Cys Ala Ala Gly Cys
 3560 3565 3570
 25 Gly Gly Cys Cys Gly Gly Ala Gly Ala Ala Cys Cys Thr Gly Cys
 3575 3580 3585
 30 Gly Thr Gly Cys Ala Ala Thr Cys Cys Ala Thr Cys Thr Thr Gly
 3590 3595 3600
 35 Thr Thr Cys Ala Ala Thr Cys Ala Thr Gly Cys Gly Ala Ala Ala
 3605 3610 3615
 40 Cys Gly Ala Thr Cys Cys Thr Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Thr
 3620 3625 3630
 45 Cys Thr Cys Thr Thr Gly Ala Thr Cys Thr Gly Ala Thr Cys Thr
 3635 3640 3645
 50 Thr Gly Ala Thr Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Gly Cys Cys Ala
 3650 3655 3660
 55 Thr Cys Ala Gly Ala Thr Cys Cys Thr Thr Gly Gly Cys Gly Gly
 3665 3670 3675
 60 Cys Ala Ala Gly Ala Ala Ala Gly Cys Cys Ala Thr Cys Cys Ala
 3680 3685 3690
 65 Gly Thr Thr Thr Ala Cys Thr Thr Thr Gly Cys Ala Gly Gly Gly
 3695 3700 3705
 Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala Ala Cys Cys Thr Thr Ala Cys Cys
 3710 3715 3720
 Ala Gly Ala Gly Gly Gly Cys Gly Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys
 3725 3730 3735
 Thr Gly Gly Cys Ala Ala Thr Thr Cys Cys Gly Gly Thr Thr Cys
 3740 3745 3750

ES 2 295 404 T3

Gly Cys Thr Thr Gly Cys Thr Gly Thr Cys Cys Ala Thr Ala Ala
 3755 3760 3765
 5 Ala Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Ala Gly Thr Cys Thr Ala Gly
 3770 3775 3780
 10 Cys Thr Ala Thr Cys Gly Cys Cys Ala Thr Gly Thr Ala Ala Gly
 3785 3790 3795
 15 Cys Cys Cys Ala Cys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Cys Thr Ala Cys
 3800 3805 3810
 20 Cys Thr Gly Cys Thr Thr Thr Cys Thr Cys Thr Thr Thr Gly Cys
 3815 3820 3825
 25 Gly Cys Thr Thr Gly Cys Gly Thr Thr Thr Thr Cys Cys Cys Thr
 3830 3835 3840
 Thr Gly Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr Ala Gly Cys Cys Cys Ala
 3845 3850 3855
 30 Gly Thr Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Ala Thr Thr Cys Ala Thr
 3860 3865 3870
 35 Cys Cys Gly Gly Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Gly
 3875 3880 3885
 Thr Thr Thr Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Cys
 3890 3895 3900
 40 Thr Thr Thr Cys Thr Ala Cys Gly Thr Gly Thr Thr Cys Cys Gly
 3905 3910 3915
 Cys Thr Thr Cys Cys Thr Thr Thr Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys
 3920 3925 3930
 45 Cys Thr Thr Gly Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Thr Gly
 3935 3940 3945
 50 Cys Thr Thr Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Ala
 3950 3955 3960
 Ala Gly Cys Thr Ala Cys Ala Thr Ala Thr Ala Thr Gly Thr Gly
 3965 3970 3975
 55 Ala Thr Cys Cys Gly Gly Gly Cys Ala Ala Ala Thr Cys Gly Cys
 3980 3985 3990
 60 Thr Gly Ala Ala Thr Ala Thr Thr Cys Cys Thr Thr Thr Thr Gly
 3995 4000 4005
 65

ES 2 295 404 T3

Thr Cys Thr Cys Cys Gly Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Gly Gly
 4010 4015 4020
 5 Cys Ala Cys Cys Thr Gly Ala Gly Thr Cys Gly Cys Thr Gly Thr
 4025 4030 4035
 10 Cys Thr Thr Thr Thr Thr Cys Gly Thr Gly Ala Cys Ala Thr Thr
 4040 4045 4050
 Cys Ala Gly Thr Thr Cys Gly Cys Thr Gly Cys Gly Cys Thr Cys
 4055 4060 4065
 15 Ala Cys Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly
 4070 4075 4080
 20 Ala Ala Thr Gly Gly Gly Gly Gly Thr Ala Ala Ala Thr Gly Gly
 4085 4090 4095
 Cys Ala Cys Thr Ala Cys Ala Gly Gly Cys Gly Cys Cys Thr Thr
 4100 4105 4110
 25 Thr Thr Ala Thr Gly Gly Ala Thr Thr Cys Ala Thr Gly Cys Ala
 4115 4120 4125
 30 Ala Gly Gly Ala Ala Ala Cys Thr Ala Cys Cys Cys Ala Thr Ala
 4130 4135 4140
 35 Ala Thr Ala Cys Ala Ala Gly Ala Ala Ala Ala Gly Cys Cys Cys
 4145 4150 4155
 Gly Thr Cys Ala Cys Gly Gly Gly Cys Thr Thr Cys Thr Cys Ala
 4160 4165 4170
 40 Gly Gly Gly Cys Gly Thr Thr Thr Thr Ala Thr Gly Gly Cys Gly
 4175 4180 4185
 45 Gly Gly Thr Cys Thr Gly Cys Thr Ala Thr Gly Thr Gly Gly Thr
 4190 4195 4200
 Gly Cys Thr Ala Thr Cys Thr Gly Ala Cys Thr Thr Thr Thr Thr
 4205 4210 4215
 50 Gly Cys Thr Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr Cys
 4220 4225 4230
 55 Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly Ala Thr Thr Thr Thr
 4235 4240 4245
 60 Cys Cys Ala Gly Thr Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Cys Thr Thr
 4250 4255 4260

ES 2 295 404 T3

Cys Gly Gly Ala Thr Thr Ala Thr Cys Cys Cys Gly Thr Gly Ala
 4265 4270 4275
 5 Cys Ala Gly Gly Thr Cys Ala Thr Thr Cys Ala Gly Ala Cys Thr
 4280 4285 4290
 10 Gly Gly Cys Thr Ala Ala Thr Gly Cys Ala Cys Cys Cys Ala Gly
 4295 4300 4305
 Thr Ala Ala Gly Gly Cys Ala Gly Cys Gly Gly Thr Ala Thr Cys
 4310 4315 4320
 15 Ala Thr Cys Ala Ala Cys Ala Gly Gly Cys Thr Thr Ala Cys Cys
 4325 4330 4335
 20 Cys Gly Thr Cys Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Cys Gly Ala Ala
 4340 4345 4350
 25 Gly Ala Cys Gly Thr Gly Cys Gly Thr Ala Ala Cys Gly Thr Ala
 4355 4360 4365
 Thr Gly Cys Ala Thr Gly Gly Thr Cys Thr Cys Cys Cys Cys Ala
 4370 4375 4380
 30 Thr Gly Cys Gly Ala Gly Ala Gly Thr Ala Gly Gly Gly Ala Ala
 4385 4390 4395
 35 Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Thr Cys Ala Ala Ala
 4400 4405 4410
 Thr Ala Ala Ala Ala Cys Gly Ala Ala Ala Gly Gly Cys Thr Cys
 4415 4420 4425
 40 Ala Gly Thr Cys Gly Ala Ala Ala Gly Ala Cys Thr Gly Gly Gly
 4430 4435 4440
 45 Cys Cys Thr Thr Thr Cys Gly Thr Thr Thr Thr Ala Thr Cys Thr
 4445 4450 4455
 50 Gly Thr Thr Gly Thr Thr Thr Gly Thr Cys Gly Gly Thr Gly Ala
 4460 4465 4470
 Ala Cys Gly Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Ala Gly Thr Ala
 4475 4480 4485
 55 Gly Gly Ala Cys Ala Ala Ala Thr Cys Cys Gly Cys Cys Gly Gly
 4490 4495 4500
 60 Gly Ala Gly Cys Gly Gly Ala Thr Thr Thr Gly Ala Ala Cys Gly
 4505 4510 4515
 65

ES 2 295 404 T3

Thr Thr Gly Cys Gly Ala Ala Gly Cys Ala Ala Cys Gly Gly Cys
 4520 4525 4530
 5 Cys Cys Gly Gly Ala Gly Gly Gly Thr Gly Gly Cys Gly Gly Gly
 4535 4540 4545
 10 Cys Ala Gly Gly Ala Cys Gly Cys Cys Cys Gly Cys Cys Ala Thr
 4550 4555 4560
 15 Ala Ala Ala Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Thr Cys
 4565 4570 4575
 20 Ala Ala Ala Thr Thr Ala Ala Gly Cys Ala Gly Ala Ala Gly Gly
 4580 4585 4590
 25 Cys Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Ala Cys Gly Gly Ala Thr Gly
 4595 4600 4605
 30 Gly Cys Cys Thr Thr Thr Thr Thr Gly Cys Gly Thr Thr Thr Cys
 4610 4615 4620
 35 Thr Ala Cys Ala Ala Ala Cys Thr Cys Thr Thr Thr Thr Gly Thr
 4625 4630 4635
 40 Thr Thr Ala Thr Thr Thr Thr Thr Cys Thr Ala Ala Ala Thr Ala
 4640 4645 4650
 45 Cys Ala Thr Thr Cys Ala Ala Ala Thr Ala Thr Gly Gly Ala Cys
 4655 4660 4665
 50 Gly Thr Cys Gly Thr Ala Cys Thr Thr Ala Ala Cys Thr Thr Thr
 4670 4675 4680
 55 Thr Ala Ala Ala Gly Thr Ala Thr Gly Gly Gly Cys Ala Ala Thr
 4685 4690 4695
 60 Cys Ala Ala Thr Thr Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Thr Thr Ala
 4700 4705 4710
 65 Ala Ala Ala Thr Thr Gly Cys Thr Thr Thr Ala Gly Ala Ala Ala
 4715 4720 4725
 Thr Ala Cys Thr Thr Thr Gly Gly Cys Ala Gly Cys Gly Gly Thr
 4730 4735 4740
 Thr Thr Gly Thr Thr Gly Thr Ala Thr Thr Gly Ala Gly Thr Thr
 4745 4750 4755
 Thr Cys Ala Thr Thr Thr Gly Cys Gly Cys Ala Thr Thr Gly Gly
 4760 4765 4770

ES 2 295 404 T3

Thr Thr Ala Ala Ala Thr Gly Gly Ala Ala Ala Gly Thr Gly Ala
 4775 4780 4785
 5 Cys Cys Gly Thr Gly Cys Gly Cys Thr Thr Ala Cys Thr Ala Cys
 4790 4795 4800
 10 Ala Gly Cys Cys Thr Ala Ala Thr Ala Thr Thr Thr Thr Thr Gly
 4805 4810 4815
 15 Ala Ala Ala Thr Ala Thr Cys Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Cys
 4820 4825 4830
 20 Thr Thr Thr Thr Thr Cys Cys Thr Thr Cys Gly Cys Ala Thr Gly
 4835 4840 4845
 25 Cys Cys Cys Ala Cys Gly Cys Thr Ala Ala Ala Cys Ala Thr Thr
 4850 4855 4860
 30 Cys Thr Thr Thr Thr Thr Cys Thr Cys Thr Thr Thr Thr Gly Gly
 4865 4870 4875
 35 Thr Thr Ala Ala Ala Thr Cys Gly Thr Thr Gly Thr Thr Thr Gly
 4880 4885 4890
 40 Ala Thr Thr Thr Ala Thr Thr Ala Thr Thr Thr Gly Cys Thr Ala
 4895 4900 4905
 45 Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Thr Thr Cys Gly Ala Thr
 4910 4915 4920
 50 Ala Ala Thr Thr Ala Thr Cys Ala Ala Cys Thr Ala Gly Ala Gly
 4925 4930 4935
 55 Ala Ala Gly Gly Ala Ala Cys Ala Ala Thr Thr Ala Ala Thr Gly
 4940 4945 4950
 60 Gly Thr Ala Thr Gly Thr Thr Cys Ala Thr Ala Cys Ala Cys Gly
 4955 4960 4965
 65 Cys Ala Thr Gly Thr Ala Ala Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ala Cys
 4970 4975 4980
 Thr Ala Thr Cys Thr Ala Thr Ala Thr Ala Gly Thr Thr Gly Thr
 4985 4990 4995
 Cys Thr Thr Thr Cys Thr Cys Thr Gly Ala Ala Thr Gly Thr Gly
 5000 5005 5010
 Cys Ala Ala Ala Ala Cys Thr Ala Ala Gly Cys Ala Thr Thr Cys
 5015 5020 5025

ES 2 295 404 T3

Cys Gly Ala Ala Gly Cys Cys Ala Thr Thr Ala Thr Thr Ala Gly
 5030 5035 5040
 5 Cys Ala Gly Thr Ala Thr Gly Ala Ala Thr Ala Gly Gly Gly Ala
 5045 5050 5055
 10 Ala Ala Cys Thr Ala Ala Ala Cys Cys Cys Ala Gly Thr Gly Ala
 5060 065 5070
 Thr Ala Ala Gly Ala Cys Cys Thr Gly Ala Thr Gly Ala Thr Thr
 5075 5080 5085
 15 Thr Cys Gly Cys Thr Thr Cys Thr Thr Thr Ala Ala Thr Thr Ala
 5090 5095 5100
 20 Cys Ala Thr Thr Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Thr Thr Thr Thr
 5105 5110 5115
 Thr Ala Thr Thr Thr Ala Cys Ala Gly Cys Ala Thr Thr Gly Thr
 5120 5125 5130
 25 Thr Thr Thr Cys Ala Ala Ala Thr Ala Thr Ala Thr Thr Cys Cys
 5135 5140 5145
 30 Ala Ala Thr Thr Ala Ala Thr Cys Gly Gly Thr Gly Ala Ala Thr
 5150 5155 5160
 35 Gly Ala Thr Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr Ala Gly Ala Ala Thr
 5165 5170 5175
 Ala Ala Thr Cys Thr Ala Cys Thr Ala Thr Ala Gly Gly Ala Thr
 5180 5185 5190
 40 Cys Ala Thr Ala Thr Thr Thr Thr Ala Thr Thr Ala Ala Ala Thr
 5195 5200 5205
 45 Thr Ala Gly Cys Gly Thr Cys Ala Thr Cys Ala Thr Ala Ala Thr
 5210 5215 5220
 Ala Thr Thr Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala Thr Thr Thr Thr Thr
 5225 5230 5235
 50 Thr Ala Gly Gly Gly Thr Ala Ala Thr Thr Ala Thr Cys Cys Ala
 5240 5245 5250
 55 Gly Ala Ala Thr Thr Gly Ala Ala Ala Ala Thr Ala Thr Cys Ala Gly
 5255 5260 5265
 60 Ala Thr Thr Thr Ala Ala Cys Cys Ala Thr Ala Gly Ala Ala Thr
 5270 5275 5280

ES 2 295 404 T3

Gly Ala Gly Gly Ala Thr Ala Ala Ala Thr Gly Ala Thr Cys Gly
 5285 5290 5295
 5
 Cys Gly Ala Gly Thr Ala Ala Ala Thr Ala Ala Thr Ala Thr Thr
 5300 5305 5310
 10
 Cys Ala Cys Ala Ala Thr Gly Thr Ala Cys Cys Ala Thr Thr Thr
 5315 5320 5325
 Thr Ala Gly Thr Cys Ala Thr Ala Thr Cys Ala Gly Ala Thr Ala
 5330 5335 5340
 15
 Ala Gly Cys Ala Thr Thr Gly Ala Thr Thr Ala Ala Thr Ala Thr
 5345 5350 5355
 20
 Cys Ala Thr Thr Ala Thr Thr Gly Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys
 5360 5365 5370
 25
 Ala Gly Gly Cys Thr Thr Thr Ala Ala Thr Thr Thr Thr Ala Thr
 5375 5380 5385
 Thr Ala Ala Thr Thr Ala Thr Thr Cys Thr Gly Thr Ala Ala Gly
 5390 5395 5400
 30
 Thr Gly Thr Cys Gly Thr Cys Gly Gly Cys Ala Thr Thr Thr Ala
 5405 5410 5415
 35
 Thr Gly Thr Cys Thr Thr Thr Cys Ala Thr Ala Cys Cys Cys Ala
 5420 5425 5430
 Thr Cys Thr Cys Thr Thr Thr Ala Thr Cys Cys Thr Thr Ala Cys
 5435 5440 5445
 40
 Cys Thr Ala Thr Thr Gly Thr Thr Thr Gly Thr Cys Gly Cys Ala
 5450 5455 5460
 45
 Ala Gly Thr Thr Thr Thr Gly Cys Gly Thr Gly Thr Thr Ala Thr
 5465 5470 5475
 Ala Thr Ala Thr Cys Ala Thr Thr Ala Ala Ala Ala Cys Gly Gly
 5480 5485 5490
 50
 Thr Ala Ala Thr Ala Gly Ala Thr Thr Gly Ala Cys Ala Thr Thr
 5495 5500 5505
 55
 Thr Gly Ala Thr Thr Cys Thr Ala Ala Thr Ala Ala Ala Thr Thr
 5510 5515 5520
 60
 Gly Gly Ala Thr Thr Thr Thr Thr Gly Thr Cys Ala Cys Ala Cys
 5525 5530 5535
 65

ES 2 295 404 T3

Thr Ala Thr Thr Ala Thr Ala Thr Cys Gly Cys Thr Thr Gly Ala
 5540 5545 5550
 5
 Ala Ala Thr Ala Cys Ala Ala Thr Thr Gly Thr Thr Thr Ala Ala
 5555 5560 5565
 10
 Cys Ala Thr Ala Ala Gly Thr Ala Cys Cys Thr Gly Thr Ala Gly
 5570 5575 5580
 Gly Ala Thr Cys Gly Thr Ala Cys Ala Gly Gly Thr Thr Thr Ala
 5585 5590 5595
 15
 Cys Gly Cys Ala Ala Gly Ala Ala Ala Ala Thr Gly Gly Thr Thr
 5600 5605 5610
 20
 Thr Gly Thr Thr Ala Thr Ala Gly Thr Cys Gly Ala Thr Thr Ala
 5615 5620 5625
 Ala Thr Cys Gly Ala Thr Thr Thr Gly Ala Thr Thr Cys Thr Ala
 5630 5635 5640
 25
 Gly Ala Thr Thr Thr Gly Thr Thr Thr Thr Ala Ala Cys Thr Ala
 5645 5650 5655
 30
 Ala Thr Thr Ala Ala Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Ala Thr Ala
 5660 5665 5670
 Ala Cys Ala Thr Ala Thr Gly Ala Thr Cys Gly Cys Thr Cys Cys
 5675 5680 5685
 35
 Ala Cys Cys Ala Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala Gly Thr Gly Ala
 5690 5695 5700
 40
 Gly Ala Ala Gly Cys Ala Thr Thr Ala Thr Gly Ala Gly Cys Ala
 5705 5710 5715
 45
 Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly
 5720 5725 5730
 Thr Ala Ala Cys Ala Ala Ala Thr Gly Thr Gly Ala Ala Cys Cys
 5735 5740 5745
 50
 Ala Gly Gly Ala Ala Ala Gly Thr Ala Cys Ala Thr Gly Thr Cys
 5750 5755 5760
 55
 Thr Thr Cys Thr Ala Ala Ala Thr Gly Cys Ala Cys Thr Ala Cys
 5765 5770 5775
 60
 Thr Ala Cys Cys Thr Cys Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Thr
 5780 5785 5790
 65

ES 2 295 404 T3

5 Ala Thr Gly Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Thr Gly Gly
 5795 5800 5805
 Cys Cys Cys Gly Gly Ala Thr Gly Ala Ala Thr Ala Cys Thr Thr
 5810 5815 5820
 10 Gly Gly Ala Thr Ala Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Thr Gly Ala
 5825 5830 5835
 15 Ala Gly Ala Ala Gly Ala Thr Ala Ala Ala Thr Gly Cys Thr Thr
 5840 5845 5850
 Gly Cys Thr Gly Cys Ala Thr Ala Ala Ala Gly Thr Thr Thr Gly
 5855 5860 5865
 20 Thr Gly Ala Thr Ala Cys Ala Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys
 5870 5875 5880
 25 Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Thr Gly Gly Thr
 5885 5890 5895
 Cys Gly Cys Cys Gly Gly Cys Ala Ala Cys Ala Gly Thr Ala Cys
 5900 5905 5910
 30 Gly Ala Cys Cys Cys Cys Cys Cys Gly Gly Cys Gly Cys Thr Gly
 5915 5920 5925
 35 Cys Gly Cys Gly Thr Gly Cys Ala Cys Gly Gly Cys Thr Gly Gly
 5930 5935 5940
 40 Gly Thr Ala Cys Cys Ala Cys Thr Gly Gly Ala Gly Cys Cys Ala
 5945 5950 5955
 Gly Gly Ala Cys Thr Gly Cys Gly Ala Gly Thr Gly Cys Thr Gly
 5960 5965 5970
 45 Cys Cys Gly Cys Cys Gly Cys Ala Ala Cys Ala Cys Cys Gly Ala
 5975 5980 5985
 50 Gly Thr Gly Cys Gly Cys Gly Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Cys Thr
 5990 5995 6000
 55 Gly Gly Gly Cys Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Cys
 6005 6010 6015
 Gly Thr Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Cys Ala Ala Cys Ala Ala
 6020 6025 6030
 60 Gly Gly Ala Cys Ala Cys Ala Gly Thr Gly Thr Gly Cys Ala Ala
 6035 6040 6045

ES 2 295 404 T3

Ala Cys Cys Thr Thr Gly Cys Cys Thr Thr Gly Cys Ala Gly Gly
6050 6055 6060

5 Cys Thr Ala Cys Thr Thr Cys Thr Cys Thr Gly Ala Thr Gly Cys
6065 6070 6075

10 Cys Thr Thr Thr Thr Cys Cys Thr Cys Cys Ala Cys Gly Gly Ala
6080 6085 6090

15 Cys Ala Ala Ala Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly
6095 6100 6105

20 Gly Ala Cys Cys Ala Ala Cys Thr Gly Thr Ala Cys Cys Thr Thr
6110 6115 6120

25 Cys Cys Thr Thr Gly Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Ala Gly Thr
6125 6130 6135

30 Ala Gly Ala Ala Cys Ala Thr Cys Ala Thr Gly Gly Gly Ala Cys
6140 6145 6150

35 Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Thr Cys Cys Gly Ala Thr Gly Thr
6155 6160 6165

40 Gly Gly Thr Thr Thr Gly Cys Ala Gly Thr Thr Cys Thr Thr Cys
6170 6175 6180

45 Thr Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Thr Ala Gly Ala Ala Ala
6185 6190 6195

50 Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Cys
6200 6205 6210

55 Cys Cys Ala Thr Gly Thr Thr Thr Ala Cys Gly Thr Cys Gly Ala
6215 6220 6225

60 Cys Ala Ala Ala Cys Thr Cys Ala Cys Ala Cys Ala Thr Gly
6230 6235 6240

65 Thr Cys Cys Ala Cys Cys Thr Thr Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys
6245 6250 6255

Thr Cys Cys Gly Gly Ala Ala cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly Gly
6260 6265 6270

Gly Gly Gly Ala Cys Cys Gly Thr Cys Ala Gly Thr Cys Thr Thr
6275 6280 6285

Cys Cys Thr Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Ala Ala Ala
6290 6295 6300

ES 2 295 404 T3

Ala Cys Cys Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr
6305 6310 6315

5 Cys Ala Thr Gly Ala Thr Cys Thr Cys Cys Cys Gly Gly Ala Cys
6320 6325 6330

10 Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Thr Cys Ala Cys Ala Thr Gly
6335 6340 6345

Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Ala Cys Gly Thr
6350 6355 6360

15 Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Gly Ala Ala Gly Ala Cys Cys Cys
6365 6370 6375

20 Thr Gly Ala Gly Gly Thr Cys Ala Ala Gly Thr Thr Cys Ala Ala
6380 6385 6390

Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys Gly Gly
6395 6400 6405

25 Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Thr Ala Ala
6410 6415 6420

30 Thr Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Cys Ala Ala Ala Gly Cys Cys
6425 6430 6435

35 Gly Cys Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Ala
6440 6445 6450

Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Ala Cys Gly Thr Ala Cys Cys Gly
6455 6460 6465

40 Thr Gly Thr Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys Gly Thr Cys Cys Thr
6470 6475 6480

45 Cys Ala Cys Cys Gly Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala
6485 6490 6495

Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Cys Thr Gly Ala Ala Thr Gly Gly
6500 6505 6510

50 Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly Thr Ala Cys Ala Ala Gly Thr Gly
6515 6520 6525

55 Cys Ala Ala Gly Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala Ala
6530 6535 6540

60 Ala Gly Cys Cys Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys
6545 6550 6555

ES 2 295 404 T3

Cys Ala Thr Cys Gly Ala Gly Ala Ala Ala Ala Cys Cys Ala Thr
 6560 6565 6570
 5 Cys Thr Cys Cys Ala Ala Ala Gly Cys Cys Ala Ala Ala Gly Gly
 6575 6580 6585
 10 Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Ala Gly Ala Ala Cys Cys
 6590 6595 6600
 15 Ala Cys Ala Gly Gly Thr Gly Thr Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr
 6605 6610 6615
 20 Gly Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Cys Cys Gly Gly Gly Ala
 6620 6625 6630
 25 Thr Gly Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala
 6635 6640 6645
 30 Cys Cys Ala Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys
 6650 6655 6660
 35 Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Ala Ala Gly Gly
 6665 6670 6675
 40 Cys Thr Thr Cys Thr Ala Thr Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Ala
 6680 6685 6690
 45 Cys Ala Thr Cys Gly Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly
 6695 6700 6705
 50 Gly Gly Ala Gly Ala Gly Cys Ala Ala Thr Gly Gly Gly Cys Ala
 6710 6715 6720
 55 Gly Cys Cys Gly Gly Ala Gly Ala Ala Cys Ala Ala Cys Thr Ala
 6725 6730 6735
 60 Cys Ala Ala Gly Ala Cys Cys Ala Cys Gly Cys Cys Thr Cys Cys
 6740 6745 6750
 65 Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly Gly Ala Cys Thr Cys Gly Ala
 6755 6760 6765
 Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys Thr Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr
 6770 6775 6780
 Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Cys Thr Cys Ala Cys
 6785 6790 6795
 Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly
 6800 6805 6810

ES 2 295 404 T3

Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala
 6815 6820 6825
 5 Cys Gly Thr Cys Thr Thr Cys Thr Cys Ala Thr Gly Cys Thr Cys
 6830 6835 6840
 10 Cys Gly Thr Gly Ala Thr Gly Cys Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys
 6845 6850 6855
 Thr Cys Thr Gly Cys Ala Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys Thr Ala
 6860 6865 6870
 15 Cys Ala Cys Gly Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr
 6875 6880 6885
 20 Cys Thr Cys Cys Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Cys Gly Gly Gly
 6890 6895 6900
 Thr Ala Ala Ala Thr Ala Ala Thr Gly Gly Ala Thr Cys Cys Gly
 6905 6910 6915
 25 Cys Gly Gly Ala Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Ala
 6920 6925 6930
 30 Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Ala Ala Gly Cys Cys Cys Gly
 6935 6940 6945
 35 Ala Ala Ala Gly Gly Ala Ala Gly Cys Thr Gly Ala Gly Thr Thr
 6950 6955 6960
 Gly Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys
 6965 6970 6975
 40 Thr Gly Ala Gly Cys Ala Ala Thr Ala Ala Cys Thr Ala Gly Cys
 6980 6985 6990
 45 Ala Thr Ala Ala Cys Cys Cys Cys Thr Thr Gly Gly Gly Gly Cys
 6995 7000 7005
 50 Cys Thr Cys Thr Ala Ala Ala Cys Gly Gly Gly Thr Cys Thr Thr
 7010 7015 7020
 Gly Ala Gly Gly Gly Gly Thr Thr Thr Thr Thr Gly Cys Thr
 7025 7030 7035
 55 Gly Ala Ala Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Ala Cys Cys Gly Cys
 7040 7045 7050
 60 Thr Cys Thr Thr Cys Ala Cys Gly Cys Thr Cys Thr Thr Cys Ala
 7055 7060 7065
 65

ES 2 295 404 T3

Cys Gly 7070 Cys Gly Gly Ala Thr 7075 Ala Ala Ala Thr Ala 7080 Ala Gly Thr
 5 Ala Ala 7085 Cys Gly Ala Thr Cys 7090 Cys Gly Gly Thr Cys 7095 Cys Ala Gly
 10 Thr Ala 7100 Ala Thr Gly Ala Cys 7105 Cys Thr Cys Ala Gly 7110 Ala Ala Cys
 Thr Cys 7115 Cys Ala Thr Cys Thr 7120 Gly Gly Ala Thr Thr 7125 Thr Gly Thr
 15 Thr Cys 7130 Ala Gly Ala Ala Cys 7135 Gly Cys Thr Cys Gly 7140 Gly Thr Thr
 20 Gly Cys 7145 Cys Gly Cys Cys Gly 7150 Gly Gly Cys Gly Thr 7155 Thr Thr Thr
 Thr Thr 7160 Ala Thr Thr Gly Gly 7165 Thr Gly Ala Gly Ala 7170 Ala Thr Cys
 25 Gly Cys 7175 Ala Gly Cys Ala Ala 7180 Cys Thr Thr Gly Thr 7185 Cys Gly Cys
 30 Gly Cys 7190 Cys Ala Ala Thr Cys 7195 Gly Ala Gly Cys Cys 7200 Ala Thr Gly
 Thr Cys 7205 Gly Thr Cys Gly Thr 7210 Cys Ala Ala Cys Gly 7215 Ala Cys Cys
 35 Cys Cys 7220 Cys Cys Ala Thr Thr 7225 Cys Ala Ala Gly Ala 7230 Ala Cys Ala
 40 Gly Cys 7235 Ala Ala Gly Cys Ala 7240 Gly Cys Ala Thr Thr 7245 Gly Ala Gly
 45 Ala Ala 7250 Cys Thr Thr Thr Gly 7255 Gly Ala Ala Thr Cys 7260 Cys Ala Gly
 Thr Cys 7265 Cys Cys Thr Cys Thr 7270 Thr Cys Cys Ala Cys 7275 Cys Thr Gly
 50 Cys Thr 7280 Gly Ala Cys Cys Gly 7285

55 <210> 29

<211> 14

<212> PRT

60 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

65

ES 2 295 404 T3

<400> 29

5 Pro Gly Thr Cys Phe Pro Phe Pro Trp Glu Cys Thr His Ala
 1 5 10

<210> 30

<211> 14

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 30

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

<210> 31

<211> 14

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 31

35 Val Pro Phe Cys Asp Leu Leu Thr Lys His Cys Phe Glu Ala
 1 5 10

<210> 32

40 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 32

50 Gly Ser Arg Cys Lys Tyr Lys Trp Asp Val Leu Thr Lys Gln Cys Phe
 1 5 10 15

55 His His

<210> 33

<211> 18

60 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

65 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

ES 2 295 404 T3

<400> 33

	Leu	Pro	Gly	Cys	Lys	Trp	Asp	Leu	Leu	Ile	Lys	Gln	Trp	Val	Cys	Asp
5	1				5					10					15	

Pro Leu

<210> 34

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 34

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

25 Ser Ser

<210> 35

<211> 18

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 35

40	Ser	Asp	Asp	Cys	Met	Tyr	Asp	Gln	Leu	Thr	Arg	Met	Phe	Ile	Cys	Ser
	1				5					10					15	

Asn Leu

45 <210> 36

<211> 18

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

55 <400> 36

	Asp	Leu	Asn	Cys	Lys	Tyr	Asp	Glu	Leu	Thr	Tyr	Lys	Glu	Trp	Cys	Gln
60	1				5					10					15	

Phe Asn

<210> 37

65 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

5 <400> 37

Phe His Asp Cys Lys Tyr Asp Leu Leu Thr Arg Gln Met Val Cys His
1 5 10 15

10

Gly Leu

<210> 38

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

25 <400> 38

Arg Asn His Cys Phe Trp Asp His Leu Leu Lys Gln Asp Ile Cys Pro
1 5 10 15

30

Ser Pro

<210> 39

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

45 <400> 39

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

50

Phe Phe

<210> 40

<211> 8

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

60

<220>

<223> Conectores de poliglicina

65 <400> 40

gggkgggg

8

ES 2 295 404 T3

<210> 41
 <211> 8
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Conectores de poliglicina
 10
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (4)..(4)
 15 <223> N es asparagina

 <400> 41
 20
 gggngsgg 8

 <210> 42
 25 <211> 8
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Conectores de poliglicina

 <400> 42
 35
 gggcgggg 8

 <210> 43
 40 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Conectores de poliglicina

 <400> 43
 50
 Gly Pro Asn Gly Gly
 1 5
 55

 <210> 44
 <211> 19
 60 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 65 <223> Enlace peptídico

 <220>

ES 2 295 404 T3

<221> característica misc

<222> (19)..(19)

<223> Xaa = un enlace peptídico

5 Dominio Fc unido en la posición 19 al C-terminal

<400> 44

10 Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys Asp
1 5 10 15

Pro Leu Xaa

15

<210> 45

<211> 19

<212> PRT

20 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

25 <223> Enlace peptídico

 $\langle 220 \rangle$

<221> característica misc

30 $\langle 222 \rangle$ (1)..(1)

<223> Xaa = un enlace peptídico

Dominio Fc unido en la posición 1 al N-terminal

35 $\langle 400 \rangle$ 45

Xaa Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys
1 5 10 15

40

Asp Pro Leu

<210> 46

45 $\langle 210 \rangle$ 40
 $\langle 211 \rangle$ 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 $\langle 220 \rangle$

<223> Enlace peptídico

 $\langle 220 \rangle$

<221> característica_misc

<222> (19)..(19)

<223> Xaa = un enlace peptídico

60

 $\langle 220 \rangle$

<221> característica misc

$\langle 222 \rangle$ (38)..(38)

⁶⁵ <223> Xaa = un enlace peptídico

Dominio Fc unido en la posición 38 al C-terminal

ES 2 295 404 T3

<400> 46

Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys Asp
1 5 10 15

Pro Leu Xaa Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp
20 25 30

10 Val Cys Asp Pro Leu Xaa
35

15 <210> 47

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Enlace peptídico

25 $\langle 220 \rangle$

<221> característica_misc

<222> (1)..(1)

30 <223> Xaa = un enlace peptídico
Dominio Fc unido en la posición 1 al N-terminal

 $\langle 220 \rangle$

25 <221> característica_misc

$\langle 222 \rangle$ (20)..(20)

<223> Xaa = un enlace peptídico

40 <400> 47

Xaa Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys
1 5 10 15

45
Asp Pro Leu Xaa Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln
20 25 30

50 Trp Val Cys Asp Pro Leu
35

<210> 48

55 $\langle 211 \rangle$ 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60 $\langle 220 \rangle$

<223> Enlace peptídico

 $\langle 220 \rangle$

<221> característica_misc

<222> (19)..(19)

ES 2 295 404 T3

<223> Xaa = un enlace peptídico
Dominio Fc unido en la posición 19 al C-terminal

<400> 48

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

Ser Ser Xaa

<210> 49

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Enlace peptídico

<220>

<221> característica_misc

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = un enlace peptídico

Dominio Fc unido en la posición 1 al N-terminal

<400> 49

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

Thr Ser Ser

<210> 50

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Enlace peptídico

<220>

<221> característica_misc

<222> (18)..(18)

<223> Xaa = un enlace peptídico

<220>

<221> característica_misc

<222> (36)..(36)

<223> Xaa = un enlace peptídico

Dominio Fc unido en la posición 36 al C-terminal

ES 2 295 404 T3

<400> 50

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

10 Ser Xaa Ser Ala Asp Cys Tyr Phe Asp Ile Leu Thr Lys Ser Asp Val
 20 25 30

15 Thr Ser Ser Xaa
 35

15 <210> 51
 <211> 36
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Enlace peptídico

30 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = un enlace peptídico
 Dominio Fc unido en la posición 1 al N-terminal

35 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (19)..(19)
 <223> Xaa = un enlace peptídico

40 <400> 51

45 Xaa Ser Ala Asp Cys Tyr Phe Asp Ile Leu Thr Lys Ser Asp Val Thr
 1 5 10 15

50 Ser Ser Xaa Ser Ala Asp Cys Tyr Phe Asp Ile Leu Thr Lys Ser Asp
 20 25 30

50 Val Thr Ser Ser
 35

55 <210> 52
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Enlace peptídico

65 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (19)..(19)

ES 2 295 404 T3

<223> Xaa = un enlace peptídico
Dominio Fc unido en la posición 19 al C-terminal

<400> 52

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

Gly Leu Xaa

<210> 53

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Enlace peptídico

<220>

<221> característica_misc

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = un enlace peptídico

Dominio Fc unido en la posición 1 al N-terminal

<400> 53

Xaa Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys
1 5 10 15

His Gly Leu

<210> 54

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Enlace peptídico

<220>

<221> característica_misc

<222> (19)..(19)

<223> Xaa = un enlace peptídico

<220>

<221> característica_misc

<222> (38)..(38)

<223> Xaa = un enlace peptídico

Dominio Fc unido en la posición 38 al C-terminal

ES 2 295 404 T3

<400> 54
 Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys His
 1 5 10 15
 Gly Leu Xaa Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp
 20 25 30
 Val Cys His Gly Leu Xaa
 35
 <210> 55
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Enlace peptídico
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = un enlace peptídico
 Dominio Fc unido en la posición 1 al N-terminal
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa = un enlace peptídico
 <400> 55
 Xaa Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys
 1 5 10 15
 His Gly Leu Xaa Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln
 20 25 30
 Trp Val Cys His Gly Leu
 35
 <210> 56
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 <400> 56
 cggcgcaact atcggtatca agctg
 25
 <210> 57
 <211> 26

ES 2 295 404 T3

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Oligonucleótido

<400> 57

10

catgtaccgt aacactgagt ttcgtc

26

<210> 58

15

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Péptido consenso

<400> 58

25

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

30

Gly Leu

<210> 59

<211> 23

35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Secuencia conectora preferida

<400> 59

45

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

Ser Gly Ser Ala Thr His Met
20

50

<210> 60

<211> 18

<212> PRT

55

<213> Secuencia artificial

<220>

60

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 60

65

Asn Gln Thr Leu Trp Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Phe Ile Thr
1 5 10 15

Tyr Met

ES 2 295 404 T3

<220> 61
 <211> 18
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 10
 <400> 61

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

 Asp Gly
 20 <220> 62
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 30 <400> 62

 Trp Leu Asp Gly Gly Trp Arg Asp Pro Leu Ile Lys Arg Ser Val Gln
 35 1 5 10 15

 Leu Gly
 40 <220> 63
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 50 <400> 63

 Gly His Gln Gln Phe Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Gln
 55 1 5 10 15

 Ser Asn
 60 <220> 64
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

ES 2 295 404 T3

<400> 64

5 Gln Arg Val Gly Gln Phe Trp Asp Val Leu Thr Lys Met Phe Ile Thr
 1 5 10 15
 Gly Ser

<220> 65

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 65

20 Gln Ala Gln Gly Trp Ser Tyr Asp Ala Leu Ile Lys Thr Trp Ile Arg
 1 5 10 15

25 Trp Pro

<220> 66

<211> 18

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 66

40 Gly Trp Met His Trp Lys Trp Asp Pro Leu Thr Lys Gln Ala Leu Pro
 1 5 10 15

 Trp Met

45 <220> 67

<211> 18

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

55 <400> 67

 Gly His Pro Thr Tyr Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Ile Leu
 1 5 10 15

60 Gln Met

<220> 68

65 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

 $\langle 220 \rangle$

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

5 $\langle 400 \rangle$ 68

Trp Asn Asn Trp Ser Leu Trp Asp Pro Leu Thr Lys Leu Trp Leu Gln
1 5 10 15

10 Gln Asn

<220> 69

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

20 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 69

25 Trp Gln Trp Gly Trp Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Gln
1 5 10 15

Gln Gln

30 $\langle 220 \rangle$ 70

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

 $\langle 220 \rangle$

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

40 <400> 70

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

45 Thr Ser

<210> 71

<211> 62

50 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

55 <223> Oligonucleótidos

<400> 71

60 tatgccgggt acttgttcc cgttcccg tg ggaatgcact cacgctggtg gaggcggtgg 60

gg 62

65 <210> 72

<211> 64

ES 2 295 404 T3

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótidos	
	<400> 72	
10	tcgacccac cgcctcctgg agcgtgagtg cattccacg ggaagccgaa acaagtaccc	60
	ggca	64
	<210> 73	
15	<211> 62	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótidos	
	<400> 73	
25	tatgtggggt gcttgtggc cgtcccgtg ggaatgttc aaagaagggtg gaggcggtgg	60
	gg	63
30	<210> 74	
	<211> 64	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótidos	
40	<400> 74	
	tcgacccac cgcctccacc ttgttgaaa cattccacg ggaacggcca acaagcacc	60
45	caca	64
	<210> 75	
	<211> 62	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
55	<223> Oligonucleótidos	
	<400> 75	
60	tatggttccg ttctgtgacc tgctgactaa acactgttgc gaagctggtg gaggcggtgg	60
	gg	62
	<210> 76	
	<211> 64	
65	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

ES 2 295 404 T3

	<220>		
	<223> Oligonucleótidos		
5	<400> 76		
	tcgacccac cgcctccacc agcttcgaaa cagtgttag tcagcaggtc acagaacgga	60	
	acca	64	
10	<210> 77		
	<211> 74		
	<212> ADN		
15	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótidos		
20	<400> 77		
	tatgggttct cgttgtaaata acaaatggga cgttctgact aaacagtgt tccaccacgg	60	
25	tggaggcggg gggg	74	
	<210> 78		
	<211> 76		
30	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
35	<223> Oligonucleótidos		
	<400> 78		
	tcgacccac cgcctccacc gtggtggaaa cactgttag tcagaacgtc ccattgtat	60	
40	ttacaacgag aaccca	76	
	<210> 79		
	<211> 74		
45	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Oligonucleótidos		
	<400> 79		
55	tatgctgccg ggttgtaaata gggacctgct gatcaaacag tgggtttgtg acccgctggg	60	
	tggaggcggg gggg	74	
	<210> 80		
60	<211> 76		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
65	<220>		
	<223> Oligonucleótidos		

ES 2 295 404 T3

<400> 80

tcgacccac cgcctccacc cagcgggtca caaaccact gttgatcag caggtccat 60

5 ttacaaccog gcagca 76

<210> 81

10 <211> 74

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Oligonucleótidos

<400> 81

20 tatgtctgct gactgttact tcgacatcct gactaaatct gacgtttgta cttcttctgg 60

tggaggcggt gggg 74

25 <210> 82

<211> 76

<212> ADN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótidos

35 <400> 82

tcgacccac cgcctccacc agaagaagta caaacgtcag atttagtcag gatgtcgaag 60

40 taacagtcag cagaca 76

<210> 83

<211> 74

45 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Oligonucleótidos

<400> 83

55 tatgtctgac gactgtatgt acgaccagct gactcgtatg ttcattctgt ctaacctggg 60

tggaggcggt gggg 74

60 <210> 84

<211> 74

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> Oligonucleótidos

ES 2 295 404 T3

	<400> 84	
	tcgacccac cgctccacc caggtagaa cagatgaaca tacgagtcag ctggctgtac	60
5	atacagtcgt cagaca	76
	<210> 85	
	<211> 74	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótidos	
	<400> 85	
20	tatggacctg aactgtaaat acgacgaact gactacaaa gaatggtgtc agttcaacgg	60
	tggaggcggg gggg	74
	<210> 86	
	<211> 76	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótidos	
30	<400> 86	
	tcgacccac cgctccacc gttgaactga caccattctt tgtaagtcag ttctgtgtat	60
	ttacagttca ggtcca	76
35	<210> 87	
	<211> 74	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótidos	
	<400> 87	
45	tatgtccac gactgtaaat acgacctgct gactgtcag atggttgtc acggtctggg	60
	tggaggcggg gggg	74
50	<210> 88	
	<211> 76	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótidos	
60	<210> 88	
	<211> 76	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
65	<220>	
	<223> Oligonucleótidos	

ES 2 295 404 T3

<400> 88

tcgacccac cgcctccacc cagaccgtga caaacatct gacgagtcag caggtcgtat 60

5 **ttacagtcgt ggaaca** 76

<210> 89

<211> 74

10 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Oligonucleótidos

<400> 89

20 **tatgcgtaac cactgtttct gggaccacct gctgaaacag gacatctgtc cgtctcggg** 60

tggaggcggt gggg 74

<210> 90

<211> 76

<212> ADN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótidos

<400> 90

tcgacccac cgcctccacc cggagacgga cagatgtcct gtttcagcag gtggtcccag 60

40 **aaacagtggg tacgca** 76

<210> 91

<211> 74

45 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Oligonucleótidos

<400> 91

tatggctaac cagtgttggt gggactctct gctgaaaaaa aacgtttgtg aattctcgg 60

55 **tggaggcggt gggg** 74

<210> 92

<211> 76

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

65 <223> Oligonucleótidos

ES 2 295 404 T3

	<400> 92	
	tcgacccac cgctccacc gaagaattca caaacgtttt tttcagcag agagtccac	60
5	caacactggt tagcca	76
	<210> 93	
	<211> 74	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótidos	
	<400> 93	
	tatgttcac gactgcaaat gggacctgct gaccaaacag tgggttgcc acggtctggg	60
20	tggaggcggg gggg	74
	<210> 94	
25	<211> 76	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótidos	
	<400> 94	
35	tcgacccac cgctccacc cagaccgtgg caaacccact gttggtcag cagggtccat	60
	ttgcagtcgt ggaaca	76
	<210> 95	
40	<211> 141	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Vector pAMG21-RANK-Fc	
50	<400> 95	
	ctaattccgc tctcacctac caaacaatgc cccctgcaa aaaataaatt catataaaaa	60
	acatacagat aaccatctgc ggtgataaat tatctctggc ggtgttgaca taaataccac	120
55	tggcggatgat actgagcaca t	141
	<210> 96	
	<211> 55	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
65	<223> Vector pAMG21-RANK-Fc	

ES 2 295 404 T3

<400> 96

cgatttgatt ctagaaggag gaataacata tggtaacgc gttggaattc ggtac

55

5

<210> 97

<211> 1546

10 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> pAMG21

<400> 97

20	gcgtaacgta tgcattggtct ccccatgcga gagtagggaa ctgccaggca tcaataaaaa	60
	cgaaaggctc agtcgaaaga ctgggccttt cgttttatct gttgtttgtc ggtgaacgct	120
	ctcctgagta ggacaaatcc gccgggagcg gatttgaacg ttgcgaagca acggcccgga	180
25	gggtggcggg caggacgccc gccataaact gccaggcatc aaattaagca gaaggccatc	240
	ctgacggatg gcctttttgc gtttctacaa actcttttgc ttatttttct aaatacattc	300
	aaatatggac gtcgtactta acttttaag tatgggcaat caattgctcc tgttaaaatt	360
30	gcttttagaa tactttggca gcggtttgtt gtattgagtt tcattttgcgc attggttaaa	420
	tggaaagtga ccgtgcgctt actacagcct aatatttttg aaatatccca agagcttttt	480
	ccttcgcatg cccacgctaa acattctttt tctcttttgg ttaaactcgtt gtttgattta	540
35	ttatttgcta tattttattt tcgataatta tcaactagag aaggaacaat taatggatatg	600
	ttcatacacg catgtaaaaa taaactatct atatagttgt ctttctctga atgtgcaaaa	660
	ctaagcattc cgaagccatt attagcagta tgaatagga aactaaacc agtgataaga	720
40	cctgatgatt tcgcttcttt aattacattt ggagattttt tatttacagc attgttttca	780
	aatatatctc aattaatcgg tgaatgattg gagttagaat aatctactat aggatcatat	840
	tttattaaat tagcgtcatc ataatatgac ctccattttt tagggtaatt atccagaatt	900
45	gaaatatcag atttaaccat agaatgagga taaatgatcg cgagtaanta atattcacia	960
	tgtaccattt tagtcatatc agataagcat tgattaatat cattattgct tctacaggct	1020
	ttaattttat taattattct gtaagtgtcg tcggcattta tgtctttcat acccatctct	1080
50	ttatccttac ctattgtttg tcgcaagttt tgcgtgttat atatcattaa aacggtaata	1140
	gattgacatt tgattctaatt aaattggatt tttgtcacac tatttatatcg cttgaaatac	1200
55	aatgttttaa cataagtacc tgtaggatcg tacaggttta cgcaagaaa tggtttggtta	1260
	tagtcgatta atcgatttga ttctagattt gttttaacta attaaaggag gaataacata	1320
	tggtaacgc gttggaattc gagctcacta gtgtcgacct gcagggtacc atggaagctt	1380
60	actcgaggat ccgcggaaag aagaagaaga agaagaagc ccgaaggaa gctgagttgg	1440
	ctgctgccac cgctgagcaa taactagcat aacccttgg ggctctaaa cgggtcttga	1500
	ggggtttttt gctgaaggga ggaaccgctc ttcacgctct tcacgc	1546

65

<210> 98

<211> 872

ES 2 295 404 T3

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> GM221

<400> 98

```

10      ttattttcgt gcggccgcac cattatcacc gccagaggta aactagtcaa cacgcacggt      60
      gttagatatt tatcccttgc ggtgatagat tgagcacatc gatttgattc tagaaggagg      120
15      gataatatat gagcacaaaa aagaaaccat taacacaaga gcagcttgag gacgcacgctc      180
      gccttaaagc aattttatgaa aaaaagaaaa atgaacttgg cttatcccag gaattctgtcg      240
      cagacaagat ggggatgggg cagtcaggcg ttggtgcttt atttaatggc atcaatgcat      300
20      taaatgctta taacgccgca ttgcttacia aaattctcaa agttagcgtt gaagaattta      360
      gcccttcaat cgccagagaa tctacgagat gtatgaagcg gttagtatgc agccgtcact      420
      tagaagttag tatgagtacc ctgttttttc tcatgttcag gcagggatgt tctcacctaa      480
25      gcttagaacc ttaccaaag gtgatgcgga gagatgggta agcacaacca aaaaagccag      540
      tgattctgca ttctggcttg aggttgaagg taattccatg accgcaccaa caggctccaa      600
      gccaaagcttt cctgacggaa tgttaattct cgttgaccct gagcaggctg ttgagccagg      660
30      tgatttctgc atagccagac ttgggggtga tgagtttacc ttcaanganac tgatcaggga      720
      tagcggtcag gtgtttttac aaccactaaa cccacagtac ccaatgatcc catgcaatga      780
35      gagttgttcc gttgtgggga aagttatcgc tagtcagtgg cctgaagaga cgtttggtcg      840
      atagactagt ggatccacta gtgtttctgc cc      872

```

40 <210> 99

<211> 1197

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> GM221

50

55

60

65

ES 2 295 404 T3

<400> 99

	ggcggaaacc gacgtccatc gaatggtgca aaacctttcg cggatatggca tgatagcgcc	60
5	cggaagagag tcaattcagg gtggtgaatg tgaaccagt aacgttatac gatgtcgag	120
	agtatgccgg tgtctcttat cagaccgttt cccgcgtggg gaaccaggcc agccacgttt	180
	ctgcgaaaaa gcgggaaaaa gtcgaagcgg cgatggcgga gctgaattac attcccaacc	240
10	gcgtggcaca acaactggcg ggcaaacagt cgctcctgat tggcgttgcc acctccagtc	300
	tggccctgca cgcgccgtcg caaattgtcg cggcgattaa atctcgcgcc gatcaactgg	360
	gtgccagcgt ggtggtgtcg atggtagaac gaagcggcgt cgaagcctgt aaagcggcgg	420
15	tgacacaatct tctcgcgcaa cgcgtcagtg ggctgatcat taactatccg ctggatgacc	480
	aggatgccat tgctgtggaa gctgcctgca ctantgttcc ggcgttattt cttgatgtct	540
	ctgaccagac acccatcaac agtattattt tctcccatga agacggtagc cgactgggcy	600
20	tggagcatct ggtcgcattg ggtcaccagc aaatcgcgct gttagcgggc ccattaagtt	660
	ctgtctcggc gcgtctgcgt ctggctggct ggcataaata tctcactcgc aatcaaattc	720
	agccgatagc ggaacgggaa ggcgactgga gtgccatgtc cggttttcaa caaacatgc	780
25		
	aaatgctgaa tgagggcatc gttcccactg cgatgctggg tgccaacgat cagatggcgc	840
	tgggcgcaat gcgcgccatt accgagtcgg ggctgcgcgt tggcgcggat atctcggtag	900
30	tgggatacga cgataccgaa gacagctcat gttatatccc gccgttaacc accatcaaac	960
	aggattttcg cctgctgggg caaacagcg tggaccgctt gctgcaactc tctcagggcc	1020
	aggcggtgaa gggcaatcag ctgttgcccg tctcactggg gaaaagaaaa accaccctgg	1080
35	cgcccaatac gcaaaccgcc tctccccgcy cgttgccgga ttcattaatg cagctggcac	1140
	gacaggtttc ccgactggaa agcggacagt aaggtaccat aggatccagg cacagga	1197

<210> 100

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Moduladores de TALL-1

<220>

<221> característica_misc

<222> (1, 2, 3, 13)..(14)

<223> Xaa (posición 1, 2, 3, 13, 14) están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

<220>

<221> característica_misc

<222> (6)..(6)

<223> Xaa (posición 6) es un resto aminoácido;

<220>

<221> característica_misc

<222> (8)..(8)

<223> Xaa (posición 8) es treonilo o isoleucilo;

ES 2 295 404 T3

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (9)..(9)
 5 <223> Xaa (posición 9) es un resto básico o hidrófobo;

 <220>
 <221> característica_misc
 10 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa (posición 10) es un resto aminoácido;

 <220>
 15 <221> característica_misc
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa (posición 12) es un resto hidrófobo neutro.
 20
 <400> 100

 Xaa Xaa Xaa Cys Asp Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 25
 <210> 101
 <211> 14
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> Moduladores de TALL-1

 <220>
 <221> característica_misc
 40 <222> (1, 2, 3, 12 y)..(13)
 <223> Xaa (posición 1, 2, 3, 12, 13) están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

 <220>
 45 <221> característica_misc
 <222> (5 y)..(8)
 <223> Xaa (posición 5, 8) es un resto hidrófobo neutro;
 50
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (10)..(10)
 55 <223> Xaa (posición 10) en un resto ácido;

 <220>
 <221> característica_misc
 60 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa (posición 14) está ausente o es un resto aminoácido.

 <400> 101
 65
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Pro Phe Xaa Trp Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

ES 2 295 404 T3

<210> 102
 <211> 14
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Modulador de TALL-1
 10
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1, 2, 3, 12, 13 y)..(14)
 15 <223> Xaa (posición 1, 2, 3, 12, 13, 14) están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

 <220>
 <221> característica_misc
 20 <222> (6 y)..(7)
 <223> Xaa (posición 6, 7) es un resto hidrófobo;

 <220>
 <221> característica_misc
 25 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa (posición 10) es un resto ácido o hidrófobo polar.
 30
 <400> 102

 Xaa Xaa Xaa Cys Trp Xaa Xaa Trp Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 35
 <210> 103
 <211> 14
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Modulador de TALL-1
 45
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)..(1)
 50 <223> Xaa (posición 1) está ausente o es un resto aminoácido;

 <220>
 <221> característica_misc
 55 <222> (2 y)..(14)
 <223> Xaa (posición 2, 14) es un resto hidrófobo neutro;

 <220>
 <221> característica_misc
 60 <222> (3 y)..(10)
 <223> Xaa (posición 3, 10) es un resto aminoácido;
 65
 <220>
 <221> característica_misc

ES 2 295 404 T3

<222> (5, 6, 7, 8, 12 y)..(13)
 <223> Xaa (posición 5, 6, 7, 8, 12, 13) son cada uno independientemente restos aminoácidos;

5 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa (posición 9) es un resto ácido.

10 <400> 103
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

15 <210> 104
 <211> 18
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Modulador de TALL-1

25 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1, 2, 12, 13, 16, 17, y)..(18)
 30 <223> Xaa (posición 1, 2, 12, 13, 16, 17, 18) están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

<220>
 35 <221> característica_misc
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa (posición 3) es un resto ácido o amida;

40 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (5 y)..(8)
 <223> Xaa (posición 5, 8) es un resto aminoácido;

45 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (6)..(6)
 50 <223> Xaa (posición 6) es un resto aromático;

<220>
 55 <221> característica_misc
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa (posición 10) es T o I;

60 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa (posición 11) es un resto básico;

65 <220>
 <221> característica_misc

ES 2 295 404 T3

<222> (14)..(14)

<223> Xaa (posición 14) es un resto hidrófobo neutro.

5 <400> 104

Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Asp	Xaa	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa
1				5					10					15	

10 Xaa Xaa

<210> 105

15 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Modulador de TALL-1

<220>

25 <221> característica_misc

<222> (1, 2 y)..(3)

<223> Xaa (posición 1, 2, 3) están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

30 <220>

<221> característica_misc

<222> (5, 7, 14 y)..(16)

35 <223> Xaa (posición 5, 7, 14, 16) es un resto aminoácido;

<220>

<221> característica_misc

40 <222> (9)..(9)

<223> Xaa (posición 9) es T o I;

<220>

45 <221> característica_misc

<222> (10)..(10)

<223> Xaa (posición 10) es un resto básico;

50 <220>

<221> característica_misc

<222> (11 y)..(12)

55 <223> Xaa (posición 11, 12) son cada uno independientemente restos aminoácidos;

<220>

<221> característica_misc

60 <222> (13 y)..(17)

<223> Xaa (posición 13, 17) es un resto hidrófobo neutro;

<220>

65 <221> característica_misc

<222> (18)..(18)

<223> Xaa (posición 18) es un resto aminoácido o está ausente.

ES 2 295 404 T3

<400> 105

	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Asp	Xaa	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa
	1				5				10						15	

5 Xaa Xaa

<210> 106

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Modulador de TALL-1

<220>

20 <221> característica_misc

<222> (1, 2, 3, 16, 17 y)..(18)

<223> Xaa (posición 1, 2, 3, 16, 17, 18) están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

25 <220>

<221> característica_misc

<222> (5, 6, 7, 10 y)..(14)

30 <223> Xaa (posición 5, 6, 7, 10, 14) son cada uno independientemente restos aminoácidos;

<220>

<221> característica_misc

35 <222> (12)..(12)

<223> Xaa (posición 12) es T o I;

<220>

40 <221> característica_misc

<222> (13)..(13)

<223> Xaa (posición 13) es un resto aminoácido.

45 <400> 106

	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Trp	Asp	Xaa	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa
	1				5					10					15	

50 Xaa Xaa

<210> 107

<211> 18

55 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

60 <223> Modulador de TALL-1

<220>

65 <221> característica_misc

<222> (1, 2, 3, 15, 16, 17)..(18)

<223> Xaa (posición 1, 2, 3, 15, 16, 17, 18) están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

ES 2 295 404 T3

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (5, 6, 7, 9 y)..(13)
 5 <223> Xaa (posición 5, 6, 7, 9, 13) son cada uno independientemente restos aminoácidos;

<220>
 <221> característica_misc
 10 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa (posición 11) es T o I; y

<400> 107
 15 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Leu Xaa Lys Xaa Cys Xaa Xaa
 1 5 10 15

20 Xaa Xaa

<210> 108
 <211> 4
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> Modulador de TALL-1

<220>
 <221> característica_misc
 35 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa (posición 2) es un resto aminoácido;

<220>
 40 <221> característica_misc
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa (posición 4) es treonilo o isoleucilo.

45 <400> 108
 Asp Xaa Leu Xaa
 1

50 <210> 109
 <211> 14
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Modulador de TALL-1

60 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1, 2 y)..(3)
 65 <223> Xaa (posición 1, 2, 3) están ausentes o son restos aminoácidos (prefiriéndose que uno de X1, X2 y X3 sea C cuando uno de X12, X13 y X14 es C);

ES 2 295 404 T3

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (5)..(5)
 5 <223> Xaa (posición 5) es W, Y o F (prefiriéndose W);

 <220>
 <221> característica_misc
 10 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa (posición 7) es un resto aminoácido (prefiriéndose L);

 <220>
 15 <221> característica_misc
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa (posición 9) es T o I (prefiriéndose T);

 20 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (10)..(10)
 25 <223> Xaa (posición 10) es K, R o H (prefiriéndose K);

 <220>
 <221> característica_misc
 30 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa (posición 12) es C, un resto hidrófobo neutro, o un resto básico (prefiriéndose W, C o R);

 <220>
 35 <221> característica_misc
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa (posición 13) es C, un resto hidrófobo neutro, o está ausente (prefiriéndose V);

 40 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (14)..(14)
 45 <223> Xaa (posición 14) es cualquier resto aminoácido o está ausente.

 <400> 109

 50 Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Asp Xaa Leu Xaa Xaa Gln Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

 <210> 110
 <211> 5
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 60 <223> Modulador de TALL-1

 <400> 110
 65 Pro Phe Pro Trp Glu
 1 5

 <210> 111

ES 2 295 404 T3

<211> 248

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

10 <400> 111

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

15

Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20 25 30

20

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
35 40 45

25

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
50 55 60

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
65 70 75 80

30

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
85 90 95

35

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
100 105 110

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
115 120 125

40

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
130 135 140

45

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
145 150 155 160

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
165 170 175

50

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
180 185 190

55

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
195 200 205

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
210 215 220

60

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
225 230 235 240

65

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245

ES 2 295 404 T3

<210> 112

<211> 248

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

10

<400> 112

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

```

Met Trp Gly Ala Cys Trp Pro Phe Pro Trp Glu Cys Phe Lys Glu Gly
1      5      10      15

Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20      25      30

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
35      40      45

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
50      55      60

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
65      70      75      80

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
85      90      95

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
100     105     110

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
115     120     125

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
130     135     140

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
145     150     155     160

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
165     170     175

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
180     185     190

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
195     200     205

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
210     215     220

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
225     230     235     240

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245

```

ES 2 295 404 T3

<210> 113

<211> 248

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

10

<400> 113

```

15  Met Val Pro Phe Cys Asp Leu Leu Thr Lys His Cys Phe Glu Ala Gly
    1          5          10          15

    Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
        20          25          30

20  Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
        35          40          45

25  Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
    50          55          60

30  Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    65          70          75          80

    Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
        85          90          95

35  Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
        100          105          110

    Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
        115          120          125

40  Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
    130          135          140

45  Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    145          150          155          160

    Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
        165          170          175

50  Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
        180          185          190

55  Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
        195          200          205

    Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
    210          215          220

60  Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    225          230          235          240

65  Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        245

```

<210> 114

ES 2 295 404 T3

<211> 252

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

10 <400> 114

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

Phe His His Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
20 25 30

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
35 40 45

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
50 55 60

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
65 70 75 80

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
85 90 95

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
100 105 110

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
115 120 125

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
130 135 140

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
145 150 155 160

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
165 170 175

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
180 185 190

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
195 200 205

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
210 215 220

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
225 230 235 240

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

ES 2 295 404 T3

<210> 115

<211> 252

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

10

<400> 115

15

Met Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys
1 5 10 15

Asp Pro Leu Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
20 25 30

20

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
35 40 45

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
50 55 60

25

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
65 70 75 80

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
85 90 95

30

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
100 105 110

35

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
115 120 125

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
130 135 140

40

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
145 150 155 160

45

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
165 170 175

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
180 185 190

50

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
195 200 205

55

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
210 215 220

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
225 230 235 240

60

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

65

<210> 116

<211> 252

ES 2 295 404 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

<400> 116

```

10 Met Ser Ala Asp Cys Tyr Phe Asp Ile Leu Thr Lys Ser Asp Val Cys
    1      5      10      15
15 Thr Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
    20      25      30
20 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
    35      40      45
25 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
    50      55      60
30 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
    65      70      75      80
35 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    85      90      95
40 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    100      105      110
45 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
    115      120      125
50 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
    130      135      140
55 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
    145      150      155      160
60 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
    165      170      175
65 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
    180      185      190
70 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
    195      200      205
75
80 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
    210      215      220
85 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
    225      230      235      240
90 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    245      250

```


ES 2 295 404 T3

<210> 117

<211> 252

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

10

<400> 117

15

Met Ser Asp Asp Cys Met Tyr Asp Gln Leu Thr Arg Met Phe Ile Cys
1 5 10 15

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

20

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
35 40 45

25

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
50 55 60

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
65 70 75 80

30

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
85 90 95

35

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
100 105 110

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
115 120 125

40

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
130 135 140

45

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
145 150 155 160

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
165 170 175

50

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
180 185 190

55

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
195 200 205

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
210 215 220

60

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
225 230 235 240

65

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 118

ES 2 295 404 T3

<211> 252

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

10 <400> 118

```

Met Asp Leu Asn Cys Lys Tyr Asp Glu Leu Thr Tyr Lys Glu Trp Cys
1      5      10      15
Gln Phe Asn Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
20      25      30
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
35      40      45
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
50      55      60
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
65      70      75      80
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
85      90      95
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
100     105     110
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
115     120     125
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
130     135     140
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
145     150     155     160
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
165     170     175
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
180     185     190
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
195     200     205
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
210     215     220
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
225     230     235     240
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245     250

```

ES 2 295 404 T3

<210> 119

<211> 252

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

10

<400> 119

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

```

Met Phe His Asp Cys Lys Tyr Asp Leu Leu Thr Arg Gln Met Val Cys
1      5      10      15

His Gly Leu Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
20      25      30

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
35      40      45

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
50      55      60

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
65      70      75      80

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
85      90      95

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
100     105     110

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
115     120     125

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
130     135     140

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
145     150     155     160

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
165     170     175

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
180     185     190

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
195     200     205

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
210     215     220

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
225     230     235     240

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245     250

```

<210> 120

ES 2 295 404 T3

<211> 252

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

10 <400> 120

```

Met Arg Asn His Cys Phe Trp Asp His Leu Leu Lys Gln Asp Ile Cys
1      5      10      15
Pro Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
20      25      30
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
35      40      45
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
50      55      60
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
65      70      75      80
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
85      90      95
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
100     105     110
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
115     120     125
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
130     135     140
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
145     150     155     160
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
165     170     175
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
180     185     190
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
195     200     205
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
210     215     220
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
225     230     235     240
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245     250

```

<210> 121

<211> 252

65 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

5 <400> 121

```

Met Ala Asn Gln Cys Trp Trp Asp Ser Leu Thr Lys Lys Asn Val Cys
1      5      10
Glu Phe Phe Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
20      25      30
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
35      40      45
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
50      55      60
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
65      70      75      80
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
85      90      95
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
100     105     110
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
115     120     125
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
130     135     140
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
145     150     155     160
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
165     170     175
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
180     185     190
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
195     200     205
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
210     215     220
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
225     230     235     240
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245     250

```

<210> 122

<211> 252

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

65

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

ES 2 295 404 T3

<400> 122

Met Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys
1 5 10 15
His Gly Leu Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
20 25 30
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
35 40 45
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
50 55 60
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
65 70 75 80
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
85 90 95
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
100 105 110
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
115 120 125
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
130 135 140
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
145 150 155 160
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
165 170 175
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
180 185 190
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
195 200 205
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
210 215 220
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
225 230 235 240
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 123

<211> 293

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

ES 2 295 404 T3

<400> 123

5 Met Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys
 1 5 10 15
 Asp Pro Leu Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala
 20 25 30
 10 Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Met Leu Pro Gly Cys Lys Trp
 35 40 45
 15 Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys Asp Pro Leu Gly Gly Gly Gly
 50 55 60
 Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 65 70 75 80
 20 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 85 90 95
 25 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 100 105 110
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 115 120 125
 30 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 130 135 140
 35 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 145 150 155 160
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 165 170 175
 40 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 180 185 190
 45 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 195 200 205
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 210 215 220
 50 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 225 230 235 240
 55 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 245 250 255
 60 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 260 265 270
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 275 280 285
 65 Leu Ser Pro Gly Lys
 290

ES 2 295 404 T3

<210> 124

<211> 293

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

10

<400> 124

15

Met Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys
1 5 10 15

His Gly Leu Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala
20 25 30

20

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Met Phe His Asp Cys Lys Trp
35 40 45

25

Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys His Gly Leu Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
65 70 75 80

30

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
85 90 95

35

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
100 105 110

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
115 120 125

40

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
130 135 140

45

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
145 150 155 160

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
165 170 175

50

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
180 185 190

55

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
195 200 205

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
210 215 220

60

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
225 230 235 240

65

ES 2 295 404 T3

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 245 250 255
 5 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 260 265 270
 10 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 275 280 285
 Leu Ser Pro Gly Lys
 290
 15 <210> 125
 <211> 14
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia consenso
 25 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1, 2 y)..(3)
 30 <223> Xaa (posición 1, 2, 3) están ausentes o son restos aminoácidos (prefiriéndose que uno de X1, X2 y X3 sea C cuando uno de X12, X13 y X14 es C);
 <220>
 35 <221> característica_misc
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa (posición 7) es un resto aminoácido (prefiriéndose L);
 40 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (9)..(9)
 45 <223> Xaa (posición 9) es T o I (prefiriéndose T);
 <220>
 <221> característica_misc
 50 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa (posición 12) es C, un resto hidrófobo neutro, o un resto básico (prefiriéndose W, C o R);
 <220>
 55 <221> característica_misc
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa (posición 13) es C, un resto hidrófobo neutro, o está ausente (prefiriéndose V);
 60 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (14)..(14)
 65 <223> Xaa (posición 14) es cualquier resto aminoácido o está ausente.

ES 2 295 404 T3

<400> 125
 Xaa Xaa Xaa Lys Trp Asp Xaa Leu Xaa Lys Gln Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 5
 <210> 126
 <211> 18
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 15
 <400> 126
 Tyr Lys Gly Arg Gln Met Trp Asp Ile Leu Thr Arg Ser Trp Val Val
 1 5 10 10
 20
 Ser Leu
 <210> 127
 25 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 35 <400> 127
 Gln Asp Val Gly Leu Trp Trp Asp Ile Leu Thr Arg Ala Trp Met Pro
 1 5 10 15
 40 Arg Ile
 <210> 128
 <211> 18
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 50 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 <400> 128
 Gln Asn Ala Gln Arg Val Trp Asp Leu Leu Ile Arg Thr Trp Val Tyr
 1 5 10 15
 55 Pro Gln
 60 <210> 129
 <211> 18
 <212> PRT
 65 <213> Secuencia artificial
 <220>

ES 2 295 404 T3

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 129

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

10 Glu Gln

<210> 130

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 130

25 Arg Ile Thr Cys Asp Thr Trp Asp Ser Leu Ile Lys Lys Cys Val Pro
1 5 10 15

Gln Ser

30 <210> 131

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

40 <400> 131

Gly Ala Ile Met Gln Phe Trp Asp Ser Leu Thr Lys Thr Trp Leu Arg
1 5 10 15

45

Gln Ser

<210> 132

<211> 18

50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 132

60 Trp Leu His Ser Gly Trp Trp Asp Pro Leu Thr Lys His Trp Leu Gln
1 5 10 15

Lys Val

65

<210> 133

<211> 18

ES 2 295 404 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 <400> 133
 10 Ser Glu Trp Phe Phe Trp Phe Asp Pro Leu Thr Arg Ala Gln Leu Lys
 1 5 10 15
 Phe Arg
 15 <210> 134
 <211> 18
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 25 <400> 134
 Gly Val Trp Phe Trp Trp Phe Asp Pro Leu Thr Lys Gln Trp Thr Gln
 1 5 10 15
 30 Ala Gly
 <210> 135
 35 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 <400> 135
 45 Met Gln Cys Lys Gly Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Lys Trp Cys Val Thr
 1 5 10 15
 50 Asn Gly
 <210> 136
 <211> 18
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 60 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 <400> 136
 65 Leu Trp Ser Lys Glu Val Trp Asp Ile Leu Thr Lys Ser Trp Val Ser
 1 5 10 15
 Gln Ala

ES 2 295 404 T3

<210> 137
 <211> 18
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 10
 <400> 137

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

 Ala Pro

 20 <210> 138
 <211> 18
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 30
 <400> 138

 Ala Tyr Gln Thr Trp Phe Trp Asp Ser Leu Thr Arg Leu Trp Leu Ser
 35 1 5 10 15

 Thr Thr

 40 <210> 139
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

 50 <400> 139

 Ser Gly Gln His Phe Trp Trp Asp Leu Leu Thr Arg Ser Trp Thr Pro
 55 1 5 10 15

 Ser Thr

 <210> 140
 <211> 18
 60 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 65 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

ES 2 295 404 T3

<400> 140
 Leu Gly Val Gly Gln Lys Trp Asp Pro Leu Thr Lys Gln Trp Val Ser
 1 5 10 15
 5 Arg Gly
 <210> 141
 10 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 <400> 141
 20 Val Gly Lys Met Cys Gln Trp Asp Pro Leu Ile Lys Arg Thr Val Cys
 1 5 10 15
 25 Val Gly
 <210> 142
 <211> 18
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 35 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 <400> 142
 40 Cys Arg Gln Gly Ala Lys Phe Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Leu Leu
 1 5 10 15
 Gly Arg
 45 <210> 143
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 55 <400> 143
 Gly Gln Ala Ile Arg His Trp Asp Val Leu Thr Lys Gln Trp Val Asp
 1 5 10 15
 60 Ser Gln
 <210> 144
 <211> 18
 65 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

5 <400> 144

Arg Gly Pro Cys Gly Ser Trp Asp Leu Leu Thr Lys His Cys Leu Asp
1 5 10 15

10 Ser Gln

<210> 145

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 145

25 Trp Gln Trp Lys Gln Gln Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Met Val Trp
1 5 10 15

Val Gly

30 <210> 146

<211> 18

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

40 <400> 146

Pro Ile Thr Ile Cys Arg Lys Asp Leu Leu Thr Lys Gln Val Val Cys
1 5 10 15

45 Leu Asp

<210> 147

50 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 147

60 Lys Thr Cys Asn Gly Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Leu Gln
1 5 10 15

65 Gln Ala

ES 2 295 404 T3

<210> 148
 <211> 18
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 10
 <400> 148

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

 Glu Val
 20 <210> 149
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 30 <400> 149

 Arg Cys Trp Asn Gly Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Ile His
 35 1 5 10 15

 Pro Trp
 40 <210> 150
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 50 <400> 150

 Asn Arg Asp Met Arg Lys Trp Asp Pro Leu Ile Lys Gln Trp Ile Val
 55 1 5 10 15

 Arg Pro
 60 <210> 151
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

ES 2 295 404 T3

<400> 151

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

<210> 152

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 152

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

25 Pro Val

<210> 153

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 153

40 Gln Thr Pro Gln Lys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Phe Thr
 1 5 10 15

 Arg Asn

45 <210> 154

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

55 <400> 154

 Ile Gly Ser Pro Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Met Ile Cys
 1 5 10 15

60 Gln Thr

<210> 155

<211> 18

65 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

5 <400> 155

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

10 Glu Lys

<210> 156

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 156

25 Val Ser Gln Cys Met Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Leu Gln
1 5 10 15

Gly Trp

30 <210> 157

<211> 18

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

40 <400> 157

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

45 Pro Gln

<210> 158

50 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 158

60 Gly Trp Trp Glu Met Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Tyr Arg
1 5 10 15

65 Pro Gln

<210> 159

<211> 18

ES 2 295 404 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 159

10

Thr Ala Gln Val Ser Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Leu Pro
1 5 10 15

15

Leu Ala

<210> 160

<211> 18

20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 160

30

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

35

Ile Met

<210> 161

<211> 18

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 161

50

Trp Ala Thr Ser Gln Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Gln
1 5 10 15

Asn Met

55

<210> 162

<211> 18

<212> PRT

60

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

65

ES 2 295 404 T3

<400> 162
 Gln Arg Gln Cys Ala Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Val Leu
 1 5 10 15
 Phe Tyr
 <210> 163
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 <400> 163
 Lys Thr Thr Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Arg Ile Cys
 1 5 10 15
 Gln Val
 <210> 164
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 <400> 164
 Leu Leu Cys Gln Gly Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Leu Lys
 1 5 10 15
 Leu Arg
 <210> 165
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 <400> 165
 Leu Met Trp Phe Trp Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Leu Val Pro
 1 5 10 15
 Thr Phe
 <210> 166
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

5 <400> 166

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

10 Pro Met

<210> 167

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 167

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

Arg Ser

30 <210> 168

<211> 18

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

40 <400> 168

Gly	Gln	Lys	Asp	Leu	Lys	Trp	Asp	Leu	Leu	Thr	Lys	Gln	Try	Val	Arg
1				5					10					15	

45 Gln Ser

<210> 169

<211> 18

50 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 169

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

Ser Val

65 <210> 170

<211> 18

ES 2 295 404 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 170

10

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

15

Thr Arg

<210> 171

<211> 18

20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 171

30

Val	Trp	Leu	Asp	Trp	Lys	Trp	Asp	Leu	Leu	Thr	Lys	Gln	Trp	Ile	His
1				5					10					15	

35

Pro Gln

<210> 172

<211> 18

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 172

50

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

Leu Arg

55

<210> 173

<211> 18

<212> PRT

60

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

65

ES 2 295 404 T3

<400> 173

His Trp Asp Ser Trp Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Val
1 5 10 15

Gln Ala

<210> 174

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 174

Thr Arg Pro Leu Gln Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Leu Arg
1 5 10 15

Val Gly

<210> 175

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 175

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

Asp Val

<210> 176

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 176

Gln Gln Thr Phe Met Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Ile Arg
1 5 10 15

Arg His

<210> 177

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

5 <400> 177

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

10 Gly Gln

<210> 178

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 178

25 Gly Gln Met Gly Trp Arg Trp Asp Pro Leu Ile Lys Met Cys Leu Gly
1 5 10 15

Pro Ser

30 <210> 179

<211> 18

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

40 <400> 179

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

45 Ile Pro

<210> 180

50 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 180

60 His Gly Tyr Trp Gln Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Ser
1 5 10 15

Ser Glu

65 <210> 181

<211> 18

ES 2 295 404 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 181

10

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

15 Cys His

<210> 182

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 182

30

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

Met Gln

35

<210> 183

<211> 18

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

45

<400> 183

50

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

Thr Gly

55

<210> 184

<211> 18

<212> PRT

60 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

65

ES 2 295 404 T3

<400> 184
 Ile Thr Gln Asp Trp Arg Phe Asp Thr Leu Thr Arg Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15
 Leu Arg
 <210> 185
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 <400> 185
 Gln Gly Gly Phe Ala Ala Trp Asp Val Leu Thr Lys Met Trp Ile Thr
 1 5 10 15
 Val Pro
 <210> 186
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 <400> 186
 Gly His Gly Thr Pro Trp Trp Asp Ala Leu Thr Arg Ile Trp Ile Leu
 1 5 10 15
 Gly Val
 <210> 187
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
 <400> 187
 Val Trp Pro Trp Gln Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Phe Val Phe
 1 5 10 15
 Gln Asp
 <210> 188
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

5 <400> 188

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

10

Ser Ser Ser

<210> 189

15 <211> 882

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Dímero en tándem TALL-1 12-3

25 <400> 189

atgcttccag gctgcaagtg ggatcttctt attaagcaat gggatatgca tccacttgga 60
tccggttctg ctactggtgg ttccggctcc accgcaagct ctggttcagg cagtgcgact 120
30 catatgctgc cgggttgtaa atgggacctg ctgatcaaac agtgggtttg tgacccgctg 180
ggaggaggcg gtgggtcgca caaaactcac acatgtccac cttgtccagc tccggaactc 240
ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaacca aggacaccct catgatctcc 300
35 cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 360

40

ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 420
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcttgacca ggactggctg 480
aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc aacaaagccc tccagcccc catcgagaaa 540
45 accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 600
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc 660
agcgacatcg ccgtggagt ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 720
50 cctcccgctg tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 780
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcagaggc tctgcacaac 840
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat aa 882

55

<210> 190

<211> 23

60 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

65 <223> Conector preferido

ES 2 295 404 T3

<400> 190
 Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly
 1 5 10 15
 Ser Gly Ser Ala Thr Gly Met
 20
 <210> 191
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Conector preferido
 <400> 191
 Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly
 1 5 10 15
 Ser Gly Ser Ala Thr Gly Ser
 20
 <210> 192
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Conector preferido
 <400> 192
 Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly
 1 5 10 15
 Ser Gly Ser Ala Thr His Met Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser
 20 25
 Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala His Met
 35 40 45
 <210> 193
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Conector preferido
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (22)..(23)
 <223> Xaa (posición 22) es independientemente un resto básico o hidrófobo, y
 Xaa (posición 23) es independientemente un resto hidrófobo.

ES 2 295 404 T3

<400> 193

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

Ser Gly Ser Ala Thr Xaa Xaa
20

10 <210> 194

<211> 46

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector preferido

20

<220>

<221> característica_misc

<222> (22, 23, 45 y)..(46)

25 <223> Xaa (posición 22, 45) son cada uno independientemente restos básicos o hidrófobos, y
Xaa (posición 23, 46) son cada uno independientemente restos hidrófobos.

<400> 194

30

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

35 Ser Gly Ser Ala Thr Xaa Xaa Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser
20 25 30

40 Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Xaa Xaa
35 40 45

<210> 195

<211> 38

45 <212> PRT

<213> Humana

<400> 195

50

Met Arg Arg Gly Pro Arg Ser Leu Arg Gly Arg Asp Ala Pro Val Pro
1 5 10 15

55 Thr Pro Cys Val Pro Thr Glu Cys Tyr Asp Leu Leu Val Arg Lys Cys
20 25 30

60 Val Asp Cys Arg Leu Leu
35

<210> 196

<211> 41

65 <212> PRT

<213> Humana

ES 2 295 404 T3

	<400> 196																
5	Thr	Ile	Cys	Asn	His	Gln	Ser	Gln	Arg	Thr	Cys	Ala	Ala	Phe	Cys	Arg	
	1				5					10					15		
	Ser	Leu	Ser	Cys	Arg	Lys	Gln	Gln	Gly	Lys	Phe	Tyr	Asp	His	Leu	Leu	
				20					25					30			
10	Arg	Asp	Cys	Ile	Ser	Cys	Ala	Ser	Ile								
			35					40									
	<210> 197																
15	<211> 42																
	<212> PRT																
	<213> Humana																
20	<400> 197																
	Phe	Val	Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Ile	Arg	Gly	Arg	Phe	Arg	Arg	Met	Leu	
	1				5					10					15		
25	Gln	Met	Ala	Gly	Gln	Cys	Ser	Gln	Asn	Glu	Tyr	Phe	Asp	Ser	Leu	Leu	
				20					25					30			
30	His	Ala	Cys	Ile	Pro	Cys	Gln	Leu	Arg	Cys							
			35					40									
35																	
40																	
45																	
50																	
55																	
60																	
65																	