



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**

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

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

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

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

(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 citoplasmáticas (Smith *et al.* (1994)). Los receptores señalan a través de interacciones directas con proteínas de dominio de muerte (por ejemplo, TRADD, FADD 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 OPG-L 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 autoinmunológica 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 señalan 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.

ES 2 295 404 T3

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 5 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 10 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 15 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 20 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, 25 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 30 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, 35 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 35 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 40 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 peptidoglycano (PAL). En lo sucesivo, estos métodos y otros relacionados se denominan colectivamente "presentación de *E. 45 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, Phylos, 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 50 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 55 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.

60 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 65 TALL-1 comprenden moléculas de las siguientes fórmulas:

ES 2 295 404 T3

I(a) $a^1a^2a^3CDa^6La^8a^9a^{10}Ca^{12}a^{13}a^{14}$

(SEQ ID NO:100)

5 en la que:

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

10 a^6 es un resto aminoácido;

a^9 es un resto básico o hidrófobo;

15 a^8 es treonilo o isoleucilo;

a^{10} es un resto aminoácido;

20 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) $b^1b^2b^3Cb^5b^6Db^8Lb^{10}b^{11}b^{12}b^{13}b^{14}Cb^{16}b^{17}b^{18}$

(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;

35

b^6 es un resto aromático;

b^8 es un resto aminoácido;

40 b^{10} es T u I;

45

b^{11} es un resto básico;

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

45 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) $c^1c^2c^3Cc^5Dc^7Lc^9c^{10}c^{11}c^{12}c^{13}c^{14}Cc^{16}c^{17}c^{18}$

(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;

60

c^7 es un resto aminoácido;

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

5 I(f') f^lf²f³KWDf⁷Lf⁹KQf¹²f¹³f¹⁴
(SEQ ID NO:125)

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:

PFPWE

(SEQ ID NO:110)

que también se unen a TALL-1.

También según la presente descripción se encuentran compuestos de fórmulas:

25 I(g) g¹g²g³Cg⁵PFg⁸Wg¹⁰Cg¹¹g¹²g¹³
(SEQ ID NO:101)

30 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;

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

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

45 I(h) $h^1 h^2 h^3 C Wh^6 h^7 W G h^{10} Ch^{12} h^{13} h^{14}$
(SEQ ID NO:102)

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;

55 h⁷ 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.

I(i) $i^1 i^2 i^3 C i^5 i^6 i^7 i^8 i^9 i^{10} C i^{12} i^{13} i^{14}$
(SEQ ID NO:103)

en la que:

j¹ 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;
- 10 i¹⁰ es un resto aminoácido;
- 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.

- 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 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 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

ES 2 295 404 T3

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 desecharse 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).

20 La figura 2 muestra la estructura de los compuestos preferidos de la invención que incluyen repeticiones en tandem del péptido farmacológicamente activo. La figura 2A muestra una molécula de cadena sencilla y también puede representar el constructo de ADN para la molécula. La figura 2B muestra un dímero en el que la porción conecto-peptídico 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.

35 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 características del ácido nucleico, que incluyen:

- regiones promotoras *PcopB*, *PrepA*, *RNAI*, *APHII*, *luxPR*, y *luxPL*;
- ARNm para *APHII*, *luxR*;
- 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*;
- horquillas T1, T2, T7, y toop;
- un sitio operador para la proteína *lux*;
- sitios de restricción para *PfIII08I*, *BgIII*, *ScalI*, *BmnI*, *DrdII*, *DraIII*, *BstBI*, *AceIII*, *AflII*, *PfIMI*, *BgII*, *SfiI*, *BstEII*, *BspLullI*, *NspV*, *BpII*, *EagI*, *BcgI*, *NsiI*, *BsaI*, *Psp1406I*, *AatII*, *BsmI*, *NruI*, *NdeI*, *ApaLI*, *Acc65I*, *KpnI*, *SalI*, *AccI*, *BspEI*, *AhdI*, *BspHII*, *EconI*, *BsrGI*, *BmaI*, *SmaI*, *SexAI*, *BamHI*, y *BlpI*.

50 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 nº 4364 en pCFM1656) y *SacII* (posición nº 4585 en pCFM1656) para formar el plásmido de expresión pAMG21 (ATCC nº de registro 98113).

55 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 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 ± DE de los pocillos por triplicado.

60 La figura 8 demuestra que los peptidocuerpos de dímeros en tandem N-terminales TALL-1 (SEQ ID NO:123, 124 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

ES 2 295 404 T3

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 inmovilizaron 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 inmunicaron 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 NZBF1 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 Albustix (Bayer AG).

Las figuras 16A y 16B muestran las secuencias de ácidos nucleicos 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; hidrohaluros, tales como hidrocloruro e hidrobromuro; sulfato; citrato; tartrato; glicolato; y oxalato.

ES 2 295 404 T3

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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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-peptídos), y secuencias en las que uno o más restos de una molécula que aparece en la naturaleza están reemplazados por un resto aminoácido 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-peptídos, selección química y similares.

50 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.

55 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.

60 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 nº 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

ES 2 295 404 T3

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.

5 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 monómérica 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 disul-
10 furo) 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, IgA2). 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.

15 20 25 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 (DAG). Los variantes
de Fc se describen con más detalle a continuación en la presente.

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

35 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, pentáme-
ros; 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.

40 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.

45 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
cisteínilo dentro del compuesto; (2) el compuesto está entrecruzado o tiene un sitio de entrecruzamiento; por ejemplo,
el compuesto tiene un resto cisteínilo y, por tanto, forma dímeros entrecruzados en cultivo o *in vivo*; (3) uno o más
50 enlaces peptídico está reemplazado por un enlace no peptídico; (4) el N-terminal está reemplazado por -NRR¹, NRC
(OR¹, -NRC(O)OR¹, -NRS(O)₂R¹, -NHC(O)NHR, un grupo succinimida, o benciloxicarbonil-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.

55 60 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 derivati-
zados. 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
65 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 tandem (es decir, secuencialmente), con o sin conectores. Por tanto, las moléculas de vehículo-péptido de esta invención pueden describirse mediante la siguiente fórmula:

5



10 en la que:

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

15 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 $-(L^1)_c - P^1 - (L^2)_d - P^2 - (L^3)_e - P^3 - (L^4)_f - P^4$;

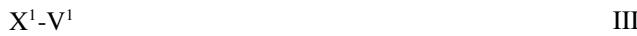
P^1 , P^2 , P^3 y P^4 son cada uno independientemente secuencias de dominios moduladores de TALL-1, tales como los de las fórmulas I(a) a I(i);

20 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.

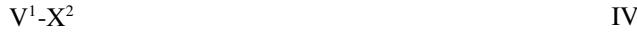
Por tanto, el compuesto II comprende los compuestos preferidos de fórmulas

25



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

30

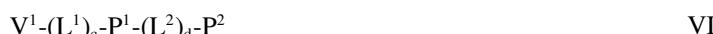


35 y sus multímeros, en la que V^1 es un dominio Fc y está unido al N-terminal de A^2 ;

35



40 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



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

45

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.

50

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

55

60

65

ES 2 295 404 T3

TABLA 1
Sustituyentes del péptido preferidos

| | | |
|----|--------------|--|
| 5 | 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). |
| 10 | 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. |
| 15 | 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. |
| 20 | Fórmula I(d) | d^{12} es T. |
| 25 | Fórmula I(e) | e^{11} es T. |
| 30 | Fórmula I(f) | f^9 es T f^{10} es K; y f^{13} es V. |
| 35 | Fórmula I(g) | g^5 es W; g^8 es P; g^{10} es E; y g^{13} es un resto básico. |
| 40 | 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. |
| 45 | Fórmula I(i) | i^2 es W; e i^{14} es W. |
| 50 | | |
| 55 | | |

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

60

65

ES 2 295 404 T3

TABLA 2
Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

| | Secuencia | SEQ ID NO: |
|----|---------------------|------------|
| 5 | PGTCPPFPWECTHA | 29 |
| 10 | WGACWPFPWECFKE | 30 |
| | VPFCDLLTKHCFAA | 31 |
| 15 | GSRCKYKWDVLTKQCFHH | 32 |
| | LPGCKWDLLIKQWVCDPL | 33 |
| | SADCYFDILTKSDVCTSS | 34 |
| 20 | SDDCMYDQLTRMFICSNL | 35 |
| | DLNCKYDELTYKEWCQFN | 36 |
| | PHDCKYDILLTRQMVCGL | 37 |
| | RNHCFWDHLLKQDICPSP | 38 |
| 25 | ANQCWWDSLTKKNVCEFF | 39 |
| | YKGROMWDILTRSWVVSLS | 126 |
| | QDVGLWWDDILTRAWMPNI | 127 |
| | QNAQRVWDLLIRTWVYPO | 128 |
| 30 | GWNEAWWDELTKIWVLEQ | 129 |
| | RTCDTWDSDLIKKCVPOS | 130 |
| | GAIMQFWDSLTKIWLROS | 131 |
| | WLHSGMWWDPLTKHWLOKV | 132 |
| 35 | SEWFFWFDPPLTRAQLKFR | 133 |
| | GVWFWWFDPLTKOWTQAG | 134 |
| | MQCKGYDILTKWCVTNG | 135 |
| | LWSKEVWDILTKSNVSQA | 136 |
| | KAAGWWFDWLTKWVVPAP | 137 |
| 40 | AYQTWFWDSDLTRWLSTT | 138 |
| | SGQHFWWDDLTRSWTPST | 139 |
| | LGVGQKWDPLTKQWVSRG | 140 |
| | VGKMCQWDPLIKRTVCVG | 141 |
| | CROGAKFDILTKQCLLGR | 142 |
| 45 | GQAIRHWDVLTKQWVDSQ | 143 |
| | RGPCKGSWDLITKHCLDSQ | 144 |
| | WQWKOQWDLLTKQMVWVG | 145 |
| | PITICRKDLLTKQVVCLD | 146 |
| 50 | KTCNGKWDLLTKQCLQQA | 147 |
| | KCLKGKWDLLTKQCVTEV | 148 |
| | RCWNGKWDLLTKOCIHPW | 149 |
| | NRDMRKWDPLIKQWIVRP | 150 |
| 55 | QAAAATWDLLTKQWLVPP | 151 |
| | PEGGPKWDPLTKQFLPPV | 152 |
| | QTPQKKWDLLTKQWFTRN | 153 |
| | IGSPCKWDLLTKQMICOT | 154 |
| | CTAACWKDLLTKQCIQEK | 155 |
| 60 | VSQCMKWDLLTKQCLQGW | 156 |
| | VNGTWKWDLLTKQYLPPQ | 157 |
| | GWEMWKDLLTKQWYRPO | 158 |
| | TAQVSKWDLLTKQWLPAL | 159 |
| | OLWGTWKWDLLTKQYIQIM | 160 |
| | WATSQKWDLLTKQWVNQM | 161 |
| | QROCAKWDLLTKQCVLFY | 162 |

ES 2 295 404 T3

| | | |
|----|---------------------|-----|
| | KTTDCKWDLLTQRICQV | 163 |
| 5 | LLCQGKWDLLTKOCLKLR | 164 |
| | LMWFWKWDLLTQQLVPTF | 165 |
| | QTWAWKWDLLTQWIGPM | 166 |
| | NKELLKWDLLTQCRGRS | 167 |
| 10 | GQDKLKWDLLTQVYVROS | 168 |
| | PKPCQKWDLLTKOCLGSV | 169 |
| | GQIGWKWDLLTQWIQTR | 170 |
| | VWLDWKWDLLTQWIHPO | 171 |
| | QEWEYKWDLLTQWGWLR | 172 |
| 15 | HWDWSWKWDLLTQWVVQA | 173 |
| | TRPLQKWDLLTKQWLVRG | 174 |
| | SDQWQKWDLLTKQWFWDV | 175 |
| | QOTPMRNDLLTKQWIRRH | 176 |
| 20 | QGECKRKNDLLTKQCFFGQ | 177 |
| | GQMGWRWDPLIKMCLGPS | 178 |
| | QLDGCKWDLLTQKVCP | 179 |
| | HGYWQKWDLLTKQWVSSE | 180 |
| | HQGOCGWDLLTRIYLPCH | 181 |
| 25 | LHKACKWDLLTQQCWPQ | 182 |
| | GPPGSVWDLLTQKIWIQTG | 183 |
| | ITQDWRFDTLTRLWLPLR | 184 |
| | QGGFAANDVLTKMWITVP | 185 |
| | GHGTPWWNDALTRIWILGV | 186 |
| 30 | VWPWQRNDLLTKQFVFQD | 187 |
| | WQWSWKWDLLTQYISSS | 188 |
| | NOTLWKWDLLTKQFITYM | 60 |
| | PVYQGWWDTLTKLYIWDG | 61 |
| 35 | WLDGGWRDPLIKRSVOLG | 62 |
| | GHOQFKWDLLTKQWVQSN | 63 |
| | QRVGQFWDVLTQMFITGS | 64 |
| | QAQGWSYDALKIWIRWP | 65 |
| 40 | GWMHWKWDPLTKQALPWM | 66 |
| | GHPTYKWDLLTKQWILOM | 67 |
| | WNINWSLWDPLTKLWLOQN | 68 |
| | WQWGWKWDLLTKQWVQOQ | 69 |
| | GOMGWRWDPLTKMWLGTS | 70 |

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

| | |
|--------------|---|
| 12-3 | LPGCKWDLILLIKOWVCDPL |
| BAFFR | MRRGPRSLRGDAPVPTPCVPTECYDILLVRKCVDCLL |
| TACI | TICNHQSQRTCAAFCRSLSCRKEQGKFYDHILLRDCISCASI |
| BCMA | FVSPSQEIRGRFRRLQMAQQCSQNEYEDSILLHACIPCQLRC |

55 (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.

65 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

ES 2 295 404 T3

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.

5 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).

10 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 15 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 |

ES 2 295 404 T3

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); 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 hidrofilicidad. La mayor hidrofilicidad media local de una proteína, gobernada por la hidrofilicidad 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 hidrofilicidad a los restos aminoácidos: arginina (+3,0); lisina (+3,0); aspartato ($+3,0 \pm 1$); glutamato ($+3,0 \pm 1$); serina (+0,3); asparagina (+0,2); glutamina (+0,2); glicina (0); treonina (-0,4); prolina ($-0,5 \pm 1$); alanina (-0,5); histidina (-0,5); cisteína (-1,0); metionina (-1,3); valina (-1,5); leucina (-1,8); isoleucina (-1,8); tirosina (-2,3); fenilalanina (-2,5); triptófano (-3,4). Cuando se realizan cambios basándose en valores similares de hidrofilicidad, se prefiere la sustitución de aminoácidos cuyos valores de hidrofilicidad 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 epitopos a partir de secuencias primarias de aminoácidos basándose en la hidrofilicidad. Estas regiones también se denominan “regiones nucleares epitópicas”.

40 Un experto en la técnica es capaz de determinar los variantes adecuados del polipéptido, como se indica en las 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 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.

50 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 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.

55 Un experto en la técnica también puede analizar la estructura tridimensional y la secuencia de aminoácidos con 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 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

ES 2 295 404 T3

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.

5 Una serie de publicaciones científicas se han dirigido a la predicción de la estructura secundaria (véase Moult J., *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 10 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 15 que cuando se haya resuelto el número crítico de estructuras, la predicción estructural ganará espectacularmente en precisión.

20 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*).

25 *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:

- 30 - un dominio Fc;
 - otras proteínas, polipéptidos o péptidos capaces de unirse a un receptor de reciclaje;
 - albúmina de suero humana (HSA);
 - 35 - un dominio de cremallera de leucina (LZ);
 - polietilenglicol (PEG), incluyendo PEG de 5 kD, 20 kD y 30 kD, así como otros polímeros;
 - dextrano;
- 40 y otras moléculas conocidas en la técnica por proporcionar una mayor semivida y/o protección frente a la eliminación o degradación proteolítica.

45 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 50 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 delecionando 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, 55 varias de las cuales se describen a continuación. Los ejemplos de variantes de Fc incluyen moléculas y secuencias en las que:

60 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 delecionarse 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 delecionar 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 65 pueden formar un dominio Fc dimérico que se mantiene unido de forma no covalente.

65 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

ES 2 295 404 T3

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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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 nº 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).

40 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") nº 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.

45 50 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).

55 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.

60 65 Los polímeros de polisacáridos son otro tipo de polímero hidrosoluble que puede emplearse para la modificación de proteínas. Los dextrans 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

ES 2 295 404 T3

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 nº 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 $(\text{Gly})_4$, $(\text{Gly})_5$), 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

GSGSATGGSGSTA SSGSGSAT_{x¹}x²

(SEQ ID NO:193)

40 V

GSGSATGGSGSTASSGSGSATx¹x²GSGSATGGSGSTASSGSGSATx³x⁴
(SEO ID NO:194)

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. Los conectores específicos preferidos son:

GSGSATGGSGSTASSGSGSATH

(SEQ ID NO:59)

GSGSATGGSGSTASSGSGSATGM

(SEQ ID NO:190)

GSGSATGGSGSTASSGSGSATGS

(SEO ID NO:191) v

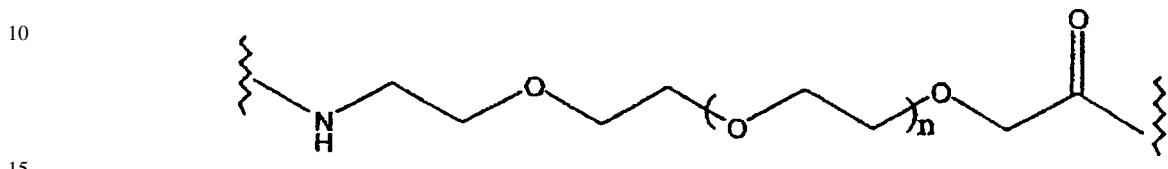
GSGSATGGSGTASSGSGSATHMGSGSATGGSGTASSGSGSATHM
(SEQ ID NO:192).

ES 2 295 404 T3

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, $\text{C}_1\text{-C}_4$), acilo inferior, halógeno (por ejemplo, Cl, Br), CN, NH₂, fenilo, etc. Un ejemplo de un conector no peptídico es un conector de PEG,

5

VII



15

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.

20

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:

25

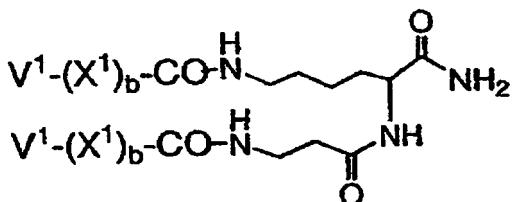
1. El compuesto o alguna porción del mismo es cíclico. Por ejemplo, la porción peptídica puede modificarse para que contenga dos o más restos Cys (por ejemplo, en el conector), que pueden ciclarse mediante la formación de un enlace disulfuro.

30

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.

35

VIII



45

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

50

3. Uno o más enlaces peptídico [-C(O)NR-] se sustituye por un enlace no peptídico. Los ejemplos de enlaces no peptídicos son -CH₂-carbamato [-CH₂-OC(O)NR-], fosfonato, -CH₂-sulfonamida [-CH₂-S(O)₂NR-], urea [-NHC(O)NH-], -CH₂-amina secundaria, y péptido alquilado [-C(O)NR⁶-], en el que R⁶ es alquilo inferior].

55

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 -NRR¹ (distinto de -NH₂), -NRC(O)R¹, -NRC(O)OR¹, -NRS(O)₂R¹, -NHC(O)NHR¹, succinimida, o benciloxicarbonil-NH- (CBZ-NH-), en los que R y R¹ 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 C₁-C₄, alcoxi C₂-C₄, cloro y bromo.

60

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, -C(O)R³, en el que R² es alcoxi inferior, o -NR³R⁴, en el que R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₈ (preferiblemente alquilo C₁-C₄).

65

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

70

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.

ES 2 295 404 T3

Los restos lisinilo y los restos amino terminales pueden hacerse reaccionar con anhídrico 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 5 transaminasa de glioxilato.

Los restos arginilo pueden modificarse mediante una reacción con cualquiera o una combinación de varios reactivos convencionales, incluyendo fenilgioxal, 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 15 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 20 una reacción con carbodiimidas ($R'-N=C=N-R'$), tales como 1-ciclohexil-3-(2-morfolinil-(4-etil)carbodiimida o 1-ethyl-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 25 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 30 o, al contrario, para estabilizar el entrecruzamiento. Véase, por ejemplo, Bhatnagar *et al.* (1996), *J. Med. Chem.*, 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, 35 incluyendo ésteres de disuccinimidilo, tales como 3,3'-ditriobis(succinimidilpropionato), y maleimidas 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; 40 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 45 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-acetylneuramínico (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 50 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 55 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.

ES 2 295 404 T3

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* (3^a ed.), 2:105-253; y Erickson *et al.* (1976), *The Proteins* (3^a 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 autoinmunológicas 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:

- pancreatitis aguda;
- 5 - ALS;
- enfermedad de Alzheimer;
- 10 - asma;
- ateroclerosis;
- anemia hemolítica autoinmunológica;
- 15 - 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;
- 45 - trastornos inflamatorios resultantes de tensión, torceduras, lesiones en el cartílago, traumatismos, cirugía ortopédica, infección u otros procesos de enfermedad;
- diabetes mellitus dependiente de insulina;
- 50 - lesiones isquémicas, incluyendo isquemia cerebral (por ejemplo, lesiones cerebrales como resultado de traumatismos, epilepsia, hemorragia o accidentes cerebrovasculares, cada uno de los cuales puede conducir a una neurodegeneración);
- problemas de aprendizaje;
- 55 - enfermedades pulmonares (por ejemplo, ARDS);
- mieloma múltiple;
- esclerosis múltiple;
- 60 - miastenia gravis;
- leucemias mielogenosas (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);

ES 2 295 404 T3

- osteoporosis;
- dolor;
- 5 - enfermedad de Parkinson;
- pénfigo;
- 10 - polimiositis/dermatomiositis;
- 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;
- 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 “atrappamiento” de IL-1, como se describe en la patente de EEUU nº 5.844.099, otorgada el 1 de diciembre, 1998; anticuerpos IL-1; receptor de IL-1 solubilizado, y similares.
- 55 - 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).
- 60 - Moduladores de la enzima conversora 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.
- 65 - 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 5 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. 10
- Inhibidores de COX-2, tales como CelebrexTM y VioxxTM.
- Análogos de prostaglandina (por ejemplo, prostaglandinas de la serie E). 15
- Moduladores de metaloproteininas de matriz (MMP).
- Moduladores de la óxido nítrico sintasa (NOS), incluyendo moduladores de NOS inducible. 20
- Moduladores del receptor de glucocorticoides.
- Moduladores del receptor de glutamato.
- Moduladores de los niveles de lipopolisacáridos (LPS). 25
- Agentes anticáncer, incluyendo inhibidores de oncogenes (por ejemplo, fos, jun) e interferones.
- Noradrenalina y sus moduladores y miméticos. 30

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 35 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), 40 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 benzílico) 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 45 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.

50 *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 proteínoide para formular las presentes composiciones (como, por ejemplo, las microesferas proteinoides indicadas en la patente de EEUU nº 4.925.673). Puede emplearse la encapsulación liposómica, y los liposomas pueden derivatizarse con diversos polímeros (por ejemplo, la patente de EEUU nº 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. 55

60 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, carbonimetilcelulosa, dextrano, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona y poliprolina. Véase, por ejemplo, Abuchowski 65

ES 2 295 404 T3

y Davis, *Soluble Polymer-Enzyme Adducts, Enzymes as Drugs* (1981), Hocenberg 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.

5 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 nº 5.792.451, 10 “Oral drug delivery composition and methods”.

15 Los compuestos de esta invención pueden incluirse en la formulación como multipartículas finas en forma de gránulos o granza 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.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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 hidroxipropilmelcelulosa (HPMC) en soluciones alcohólicas para granular el producto terapéutico.

40 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 cárnicas, 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.

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

50 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 55 la formulación como tensioactivos son lauromacrogol 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.

60 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 linolénico.

65 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

ES 2 295 404 T3

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.

5 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, hidroxipropilmelcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, providona y los polietilenglicoles. El segundo grupo consiste en los materiales entéricos que son, habitualmente, ésteres del ácido ftálico.

10 15 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.

20 25 *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), *Internat. 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).

30 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.

35 40 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.

45 50 El compuesto de la invención debe prepararse, de modo más ventajoso, en forma de partículas con un tamaño medio de partícula menor que 10 μm (o micras), más preferiblemente de 0,5 a 5 μm , 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 dextrans, 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 tampón.

55 60 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.

65 70 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, díclorodifluorometano, díclorotetrafluoroetanol, 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.

ES 2 295 404 T3

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.

5 *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.

10 *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

15 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 tandem y los conectores se muestran por separado mediante guiones para mejorar la claridad.

20 **TABLA 4**

Realizaciones preferidas

| 30 | Secuencia/estructura | SEQ ID NO: |
|----|---|-------------------|
| 35 | LPGCKWDLI I KQWVCDPL- Λ -V ¹ | 44 |
| | V ¹ - Λ - LPGCKWDLI I KQWVCDPL | 45 |
| | LPGCKWDLI I KQWVCDPL - Λ - LPGCKWDLI I KQWVCDPL - Λ -V ¹ | 46 |
| 40 | V ¹ - Λ - LPGCKWDLI I KQWVCDPL - Λ - LPGCKWDLI I KQWVCDPL | 47 |
| | SADCYFDILT K SDVCTSS- Λ -V ¹ | 48 |
| | V ¹ - Λ - SADCYFDILT K SDVCTSS | 49 |
| 45 | SADCYFDILT K SDVCTSS- Λ - SADCYFDILT K SDVCTSS - Λ -V ¹ | 50 |
| | V ¹ - Λ - SADCYFDILT K SDVCTSS - Λ - SADCYFDILT K SDVCTSS | 51 |
| | FHDCKWDL I TKQWVCHGL- Λ -V ¹ | 52 |
| 50 | V ¹ - Λ - FHDCKWDL I TKQWVCHGL | 53 |
| | FHDCKWDL I TKQWVCHGL - Λ - FHDCKWDL I TKQWVCHGL - Λ -V ¹ | 54 |
| 55 | V ¹ - Λ - FHDCKWDL I TKQWVCHGL - Λ - FHDCKWDL I TKQWVCHGL | 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.

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

65 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
15 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.
25

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 x 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.
35

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.
45 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 (citrato 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, $(NH_4)SO_4$ 7,6 mM, y citrato de sodio 1,7 mM) para que el volumen final fuera de 1 ml.
65

ES 2 295 404 T3

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 5 3B).

3. Amplificación

10 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Para cada condición de inmunopurificación, 20 ml de este cultivo se enfrió en hielo y se centrífugo. El 15 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 20 concentrada (sección 3A) y se incubó a 37°C durante 15 minutos. Se añadieron 2 ml de medio NZCYM (2XNZCYM, ampicilina 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y se incubaron durante la noche a 37°C.

C. Recolección de los fagos

25 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 ml de disolución PEG (PEG8000 al 20%, 30 acetato de amonio 3,5 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 ml de la disolución PEG. Después de una etapa de centrifugación, el sedimento de fagos se resuspendió en 400 μl de PBS. Esta disolución se sometió a una 35 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

40 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). Despues de las etapas de elución (secciones 2D y 2E) de la tercera ronda, una pequeña fracción 45 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 μl 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.

50 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 μl de este cultivo en cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillo. Se añadieron 10 μl del fago eluido (sección 4 60) a cada pocillo y se permitió que infectaran a bacterias durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadieron 130 μl de medio LB que contenía 12,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de tetraciclina y 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de ampicilina a cada pocillo. La placa de microvaloración entonces se incubó durante la noche a 37°C. La proteína TALL-1 recombinante (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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.

65 Al día siguiente, los líquidos en las placas Maxisorp revestidas de proteína se eliminaron, y cada pocillo se bloqueó con 300 μl 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. Despues de la última etapa de lavado se añadieron 50 μl de PBST a

ES 2 295 404 T3

cada pocillo de las placas Maxisorp revestidas con proteína. Cada uno de los 50 μl 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 μl 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 μl 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 μl de sustrato de tetrametilbenzidina (TMB) (Sigma) a cada pocillo para que se revelase la reacción de color, y la reacción se detuvo con 50 μl 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

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 nº 1 (5'-CGCGCGCAACTATCGGTATCAAGCTG-3') (SEQ ID NO:56)
y cebador nº 2 (5'-CATGTACCGTAACACTGAGTTTCGTC-3') (SEQ ID NO:57).

Se preparó la siguiente mezcla para cada clon.

| Reactivos | volumen (μl)/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 μM | 0,25 |
| cebador 2 100 μM | 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 μl de cada reacción PCR en un gel de agarosa al 1%. El producto de PCR en los 45 μl 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

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.

ES 2 295 404 T3

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, FHDCKWDLTKQWVCHGL (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.

15

Ejemplo 2

Peptidocuerpos

20

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 *Sall*. Estas moléculas dúplex se acoplarón al vector (pAMG21-RANK-Fc, descrito en la presente) que contenía el gen Fc humano, también digerido con *NdeI* y *Sall*. 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

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

| Peptidocuerpo | SEQ ID NO del peptido-cuerpo | Secuencia peptídica | Oligo-nucleótido sentido | Oligo-nucleótido antisentido |
|-----------------|------------------------------|---------------------|--------------------------|------------------------------|
| TALL-1-8-1-a | 29 | PGTCFPFPWECTHA | 2517-24 | 2517-25 |
| TALL-1-8-2-a | 30 | WGACWPFPWECFKE | 2517-26 | 2517-27 |
| TALL-1-8-4-a | 31 | VPFCDLLTKHCPEA | 2517-28 | 2517-29 |
| TALL-1-12-4-a | 32 | GSRCKYKWDVLTKQCPHH | 2517-30 | 2517-31 |
| TALL-1-12-3-a | 33 | LPGCKWDLLIKQWVCDPL | 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 | FHDCKYDLLTRQMVCCHGL | 2521-94 | 2521-95 |
| TALL-1-12-11-a | 38 | RNHCPWDHLLKQDICPSP | 2521-96 | 2521-97 |
| TALL-1-12-14-a | 39 | ANQCWWDSDLTKKNVCEFF | 2521-98 | 2521-99 |
| TALL-1-consenso | 58 | FHDCKWDLTKQWVCHGL | 2551-48 | 2551-49 |

60

65

ES 2 295 404 T3

TABLA 5B

Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| Peptido-cuerpo | SEQ ID NO del peptido-cuerpo | Secuencia peptídica |
|----------------|------------------------------|--|
| TALL-1-8-1-a | 111 | MPGTCFPFW ECTHAGGGGG VDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNALK KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPDSIAV EWESNGQOPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK |
| TALL-1-8-2-a | 112 | MWGACWPFW ECFKEGGGGG VDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNALK KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPDSIAV EWESNGQOPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK |
| TALL-1-8-4-a | 113 | MVPFC DLLTK HCFeAGGGGG VDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNALK KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPDSIAV EWESNGQOPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK |
| TALL-1-12-4-a | 114 | MGSRCKYKWD VLTKQCFHIG GGGGVDKHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVPSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK |
| TALL-1-12-3-a | 115 | MLPGCKWDLL IKQWVCDPLG GGGGVDKHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVPSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK |
| TALL-1-12-5-a | 116 | MSADCYFDIL TKSDVCTSSG GGGG VDKHTT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVPSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK |
| TALL-1-12-8-a | 117 | MSDDCMYDQL TRMFICSNLG GGGGVDKHTT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP |

ES 2 295 404 T3

| | | |
|----|--|---|
| | | PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK |
| 5 | TALL-1-12-9-a | 118 MDLNCKYDEL TYKEWCQFNG GGGGVDKTH CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMSR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK |
| 10 | TALL-1-12-10-a | 119 MFHDCKYDLL TRQMVCHGLG GGGGVDKTH CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMSR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK |
| 15 | TALL-1-12-11-a | 120 MRNNCFWDHL LKQDICPSPG GGGGVDKTH CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMSR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK |
| 20 | TALL-1-12-14-a | 121 MANQCWWDSL TKRNVCFFG GGGGVDKTH CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMSR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK |
| 25 | TALL-1- consenso | 122 MFHDCKWDLL TKQMVCHGLG GGGGVDKTH CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMSR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK |
| 30 | TALL-1 12- 3 tandem dímero | 123 MLPGCKWDLL IKQWVCDPLG SGSGATGGSGS TASSGSGSAT HMLPGCKWDL LIKQWVCDPL GGGGGVDKTH TCPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMS RPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREEQ YNSTYRVVS VLTVLHQDWLN NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFP SDIAVEWESN QPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLSG PGK |
| 35 | TALL-1 consenso tandem dímero | 124 MFHDCKWDLL TKQMVCHGLG SGSGATGGSGS TASSGSGSAT HMFMHDCKWDL LTKQMVCHGL GGGGGVDKTH TCPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMS RPEVTCVVV DVSHEDPEVK PNWYVDGVEV HNAKTKPREEQ YNSTYRVVS VLTVLHQDWLN NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFP SDIAVEWESN QPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLSG PGK |

50

55

60

65

ES 2 295 404 T3

TABLA 6

Secuencias de oligonucleótidos utilizadas en la construcción de peptidocuerpos

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

| 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 GTC 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 CCC TTG AAC TGA CAC CAT TCT TTG TAA GTC AGTTCG 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 CGG 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 |

65

ES 2 295 404 T3

| | | |
|----|---------------|--|
| | | GGA CAT CTG TCC GTC TCC GGG TGG AGG CGG TGG GG |
| 5 | 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 |
| 10 | 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 |
| 15 | 2521-99 92 | TCG ACC CCA CCG CCT CCA CCC 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 CGG TGG CAA ACC CAC TGT TTG GTC AGC AGG TCC CAT TTG CAG TCG TGG AAC A |

Vector pAMG21-RANK-Fc

20 *pAMG21*. El plásmido de expresión pAMG21 (nº de registro ATCC 98113) puede derivarse a partir del vector de expresión de Amgen pCFM1656 (nº ATCC 69576) que, a su vez, puede derivarse a partir del sistema de vectores de expresión de Amgen descrito en la patente de EEUU nº 4.710.473. El plásmido pCFM1656 puede derivarse a partir del plásmido pCFM836 descrito (patente de EEUU nº 4.710.473) mediante:

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

30 - 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 nº 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.

35

SEQ ID NO:95:

AatII

40 5' CTAATTCCGCTCTCACCTACCAAACAATGCCCOCTGCAAAAAATAAATTATAT-
3' TGCAGATTAAGGCAGAGTGGATGGTTGTTACGGGGGACGTTTTTATTTAAGTATA-

-AAAAAAACATACAGATAACCATCTGGGTGATAAAATTATCTCTGGCGGTGTTGACATAAA-
-TTTTTGATGTCTATTGGTAGACGCCACTATTAAATAGAGACCGCCACAACGTATTT-

45 -TACCACTGGCGGTGATACTGAGCACAT 3'

-ATGGTGACCGCCACTATGACTCGTGTAGC 5'

ClaI

50

SEQ ID NO:96:

5'

55 CGATTGATTCTAGAAGGAGGAATAACATATGGTTAACGCGTTGGAATTCGGTAC

3'

3' TAAACTAAGATCTCCTCCTTATTGTATACCAATTGCGCAACCTTAAGC 5'

ClaI

KpnI

60

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 *Bg*/II (pb nº 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

| | <u>nº de pb de pAMG21</u> | <u>pb en pCFM1656</u> | <u>pb cambiadas en pAMG21</u> |
|----|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| 5 | nº 204 | T/A | C/G |
| 10 | nº 428 | A/T | G/C |
| | nº 509 | G/C | A/T |
| 15 | nº 617 | -- | insertar dos pb G/C |
| | nº 679 | G/C | T/A |
| | nº 980 | T/A | C/G |
| 20 | nº 994 | G/C | A/T |
| | 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 | delección de pb |
| 35 | nº 2187 | C/G | T/A |
| | 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 | delección de 7 pb |
| 50 | nº 3435 | G/C | A/T |
| | nº 3446 | G/C | A/T |
| 55 | nº 3643 | A/T | T/A |
| 60 | | | |

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] (posición nº 4358 en pAMG21) | 5' GCGTAACGTATGCATGGTCTCC- 3' TGCACGCATTGCATACTGATTACAGAGG- |
| 10 | -CCATGCAGAGTAGGAACTGCCAGGCATCAAATAAAACGAAAGGCTAGTCGAAAGACT- -GGTACGCTCTCATCCCTGACGGTCCGTAGTTATTTGCTTCCGAGTCAGCTTCTGA- | |
| 15 | -GGGCCTTCGTTTATCTGTTGTCGGTGAACGCTCTCCTGAGTAGGACAAATCCGC- -CCCGAAAGCAAATAGACAACAAACAGCCACTTGCAGAGGACTCATCTGTTAGGCG- -CGGGAGCGGATTGAAACGTTGCGAAGCAACGGCCGGAGGGTGGCGGGCAGGACGCCGC- -GCCCTCGCCTAAACTTGCAACCGCTTCGTTGCCGGCCTCCCACCGCCCGTCTGCGGGCG- | |
| 20 | -CATAAAATGCCAGGCATCAAATTAAAGCAGAAGGCCATCCTGACGGATGGCCTTTTGCCT- -GTATTGACGGTCCGTAGTTAATTGCTTCCGGTAGGACTGCCTACCGGAAAAACGCA- AatII | |
| 25 | -TTCTACAAACTCTTTGTTATTTCTAAATACATTCAAATATGGACGTCGTACTTAAC- -AAGATGTTGAGAAAACAAATAAAAGATTATGTAAGTTATACCTGCAGCATGAATTG- -TTTTAAAGTATGGCAATCAATTGCTCTGTTAAATTGCTTAGAAATACTTGGCAGC- -AAAATTCTACACCGTTAGTTAACGAGGACAATTAAACGAAATCTTATGAAACCGTCG- | |
| 30 | -GGTTTGTGATTGAGTTTCATTGCGCATTGGTTAAATGGAAAGTGACCGTGGCCTTAC- -CCAAACAAACATAACTCAAAGTAAACGCGTAACCAATTACCTTCACTGGCACGCGAATG- -TACAGCCTAATATTGAAATATCCCAAGAGCTTTTCCCTCGATGCCACGCTAAC- -ATGTCGGATTATAAAACTTATAGGTTCTCGAAAAGGAAGCGTACGGTGCATTG- | |
| 35 | -ATTCTTTCTCTTTGGTTAAATCGTTGTTGATTATTATGCTATATTATTTTC- -TAAGAAAAGAGAAAACCAATTAGCAACAAACTAAATAACGATATAAAATAAAAG- -GATAATTATCAACTAGAGAAGGAACAAATTATGGTATGTTCATACACGCATGTAATA- -CTATTAATAGTTGATCTCTTGTAAATTACCATACAAGTATGCGTACATTTTAT- | |
| 40 | -AACTATCTATATAGTTGCTTCTCTGAATGTGAAAACATAAGCATTCCGAAGCCATTAT- -TTGATAGATATATCAACAGAAAGAGACTTACACGTTTGATTGCTAAGGTTCGTAATA- -TAGCAGTATGAATAGGGAAACTAAACCCAGTGATAAGACCTGATGATTGCTTCTTAA- -ATCGTCATACATTATCCCTTGTATTGGTCACTATTCTGGACTACTAAAGCGAAGAAATT- | |
| 45 | -TTACATTGGAGATTTTATTTACAGCATTGTTCAAATATATTCCAATTAAATCGGTG- -AATGTAACCTCTAAAAAATAATGCGTAACAAAAGTTATATAAGGTTAATTAGCCAC- -AATGATTGGAGTTAGAATAATCTACTATAGGATCATTTTATTAAATTAGCGTCATCAT- -TTACTAACCTCAATCTTATTAGATGATATCCTAGTATAAAATAATTAAATCGCAGTAGTA- | |
| 50 | -AATATTGCCCTCATTAGGGTAATTATCCAGAATTGAAATATCAGATTAAACCATA- -TTATAACGGAGGTAAAAATCCATTAAATAGGTCTTAACTTTATAGTCTAAATTGGTATC- -AATGAGGATAATGATCGCGAGTAATAATATTCAACATGTACCATTAGTCATATCAG- -TTACTCCTATTACTAGCGCTCATTTATTATAAGTGTACATGGTAAATCAGTATAGTC- | |
| 55 | -ATAAGCATTGATTAATATCATTATTGCTCTACAGGCTTAAATTAAATTATCTGT- -TATTGCTAACTAATTAGTAAATAACGAAAGATGTCCGAAATTAAATAATAAGACA- -AAGTGTGTCGGCATTTATGCTTCTACCCATCTCTTATCCTTACCTATTGTTGTC- -TTCACAGCAGCCGTAATAACAGAAAGTATGGTAGAGAAAATAGGAATGGATAACAAACAG- | |
| 60 | -GCAAGTTTGCGTGTATATATCATTAAACGGTAATAGATTGACATTGATTCTAATAA- -CGTTCAAAACGCACAATATATAGTAATTGCTTACCTATCTAACTGTAAACTAAGATTATT- -ATTGGATTGTCACACTATTATCGCTTGAAATACAATTGTTAACATAAGTACCTG- -TAACCTAAAAACAGTGTGATAATAGCGAAACTTATGTTAACAAATTGATTGATGGAC- | |

ES 2 295 404 T3

```

5      -TAGGATCGTACAGGTTACGCAAGAAAATGGTTAGTCGATTAATCGATTGATT-
-ATCCTAGCATGTCCAAATGCGTCTTTACCAAACAATCAGCTAATTAGCTAAACTAA-
-CTAGATTTGTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGGPTAACGCCTGGAAATTCGA-
-GATCTAAACAAAATTGATTAATTTCCTCCTATTGTATACCAATTGCGAACCTTAAGCT-
10     SacII
- GCTCACTAGTGTGACCTGCAGGGTACCATGGAAGCTTACTCGAGGATCGCGGAAAGAA-
- CGAGTGATCACAGCTGGACGTCCCCTGGTACCTTCGAATGAGCTCCTAGGCCTTCTT-
- GAAGAAGAAGAAGAAAAGCCGAAAGGAAGCTGAGTTGGCTGCCACCGCTGAGCAATA-
- CTTCTCTCTCTTCCCCCTTCGACTCAACCGACGACGGTGGCAGTCGTTAT-
15     -ACTAGCATAACCCCTGGGGCCTCTAAACGGGTCTTGAGGGGTTTTGCTGAAAGGAGG-
-TGATCGTATTGGGGAACCCCGAGATTGCCAGAACTCCCCAAAAACGACTTCCTCC-
- AACCCTCTCACGCTCTCACGC 3'           [SacII extremo pegajoso]
- TTGGCGAGAAGTGCAGAGTG 5'           (posición nº 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 nº 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 *Sall* exclusivo. Esto permite la fusión de péptidos en el N-terminal de Fc3 entre los sitios *NdeI* y *SacII* exclusivos. La secuencia RANK se deleciona tras la inserción de un nuevo fragmento *NdeI-SacII*. La secuencia del vector se muestra en la figura 5A a 5M.

GM221 (Amgen nº 2596). La cepa hospedante Amgen nº 2596 es una cepa K-12 de *E. coli* derivada de la cepa de Amgen nº 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 nº 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):

```

50      ttttttcgtGGGGCCGCACCATTAACCGCCAGAGGTAAACTAGTCACACCGCACGGTGTAGATAT
TTATCCCTTGCCTGTGATAGATTGAGCACATCGATTGATTCAGAAGGAGGGATAATATATGAG
CACAAAAAAGAAACCATTAACACAAGAGCACTTGAGGACGCACGTCGCCCTAAAGCAATTAA
TGAAAAAAAGAAAAATGAACCTGGCTTATCCCAGGAATCTGTCGCAGACAAGATGGGGATGGG
GCAGTCAGGCCTGGTGTCTTATTTAATGGCATATGCATTAAATCTTATAACGCCGATTGC
TTACAAAAAATCTCAAAGTTAGCGTTGAAGAAATTAGCCCTCAATGCCAGAGAAATCTACGAG
ATGTATGAAGCGGTAGTATGCAGCCGTCACTTAGAAGTGTAGTATGAGTACCCGTGTTTTCTCA
TGTTCAGGCAGGGATGTTCTCACCTAACGTTAGAACCTTACCAAAGGTATGCCAGAGATGG
GTAAGCACACCAAAAAAGCCAGTGATTCTGCATTCTGGCTTGAGGTGAGGTAATTCCATGA
CCGCACCAACAGGCTCCAAGCCAGCTTCTGACGGAATGTTAATTCTGCTTGACCCCTGAGCA
GGCTGTTGAGCCAGGTGATTCTGCATAGCCAGACTGGGGGTGATGAGTTACCTTCAAGAAA
CTGATCAAGGATAGCGGTAGGTGTTTACACCAACTAAACCCACAGTACCCATGATGCCAT
GCAATGAGAGTTGTTCCGTGTTGGGAAAGTTATCGCTAGTCAGTGCCTGAAGAGACGTTGG
60      CTGATAGACTAGTGGATCCACTAGTgtttctgccc

```

El constructo se dirigió al cromosoma utilizando un fago recombinante denominado MMebg-cI857c7enhanced RBS nº 4 en F'tet/393. Despues 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 nº 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 ~~ggcgaaacccGACGTCCATCGAATGGTCAAAACCTTTCGGGTATGGCATGATAGCGCCCCGAAGA~~
GAGTCATTCAAGGTGGTGAATGTGAACCACTAACGTTATACCGATGTCCGAGAGTATGCCGGT
GTCTCTTATCAAGACCGTTCCCGCGTGGTGAACCGAGGCCAGCCACGTTCTCGAAAACGC
AAAAAGTCGAAGCGCGAATGGCGGAGCTGAATTACATCCCCAACCGCGTGGCACAAACA
CGGGCAAAACAGTCGCTCTGATTGGCCTTGGCACCTCCAGTCTGGCCCTGCACCGCGCTCGCA
AATTGTCGCGCGATTAAATCTCGCGCGATCAACTGGGTGCCAGCGTGGTGTCCATGGTA
GAACGAAGCGCGTCGAAGCCTGTAAGCAGCGGTGACAATCTTCTCGCGCAACCGCGTCAGTG
GGCTGATCATTAACATACCGCTGGATGACCAAGATGCCATTGCTGTGGAAAGCTGCCACTAA
TGTTCGGCGTATTTCTGATGTCCTGACCAGACACCCATCAACAGTATTATTTCTCCATGA
AGACGGTACCGCAGTGGCGTGGAGCATCTGGTCGATTGGGTACCCAGCAAATCGCGCTGTTA
GCCGGCCCATTAAAGTTCTGTCGGCGCTCGCTCTGCTGCTGATGCTGGTGTGCCAACGATCAGATGG
15 CAATCAAATTCAAGCCGATAGCGGAACGGGAAGGGCGACTGGAGTGCCATGTCGGTTTCAACAA
ACCATGCAAATGCTGAATGAGGGCATGTTCCACTGCGATGCTGGTGTGCCAACGATCAGATGG
CGCTGGCGCAATGCCGCCATTACCGAGTCGGCGTGGTGCCTGATCTCGTAGT
GGGATACGACGATACCGAAGACAGCTATGTTATATCCCGCCGTTAACCAACCATCAA
ACAGGATTTCGCGCTGGGGCAAACCGCGTGGACCGCTTGCTGCAACTCTCTCAGGGCAGGGCGTGA
20 AGGGCAAATCAGCTGTTGCCGCTCCTACTGGTGAAGAAAAGAAAAACCAACCGTGGCGCCAAATACGCA
AACCGCCTCTCCCCGCCGTTGGCGATTCAATTAGCAGCTGGCACGACAGGTTCCGACTGG
25 AAAACGGACAGTAAGGTACCATAGGATCCaggcacagga

El constructo se dirigió al cromosoma utilizando un fago recombinante denominado AGebg-LacIQ nº 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 episoma 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.

30

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. Despues 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 una banda intensamente teñida con Coomassie con el peso molecular apropiado en un gel SDS-PAGE.

Ejemplo 3

45 *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, estreptomicina 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.

55 Ejemplo 4

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

Reacti-Gel 6x (Pierce) se prerrrevistieron 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 KinEx™). La K_D es de aproximadamente 4 pM para la unión del peptidocuerpo AGP3 (SEQ ID NO:123) con AGP3 humana (figura 9).

ES 2 295 404 T3

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).

30 Ejemplo 5

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

35 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, estreptomicina 100 μ g/ml, por triplicado en placas de cultivo de tejidos de fondo plano de 96 pocosillos con proteína AGP3 (TALL-1) 10 ng/ml y 2 μ g/ml de F(ab')₂ anti-IgM de ratón de cabra (Jackson ImmunoResearch Laboratory, 40 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.

45 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).

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

ES 2 295 404 T3

Ejemplo 7

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

- 5 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 bazos 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).
- 10 15 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 bazos se recogieron y se sometieron a un análisis FACS para células B B220+, como se indica en la tabla 8.
- 20

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 10e6) | 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

- 45 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 µl que contenían 100 µg 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).

- 55 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 µl de una disolución 4 µg/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 µl 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 µl 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 µl/pocillo. Despues de una incubación a temperatura ambiente durante 3 horas, las placas se lavaron de nuevo tres veces. Se añadieron 100 µl 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 µl de disolución TMB (Sigma) a cada pocillo y la reacción se detuvo utilizando 50 µl 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

anticolágeno 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

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 10 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

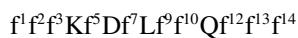
65

ES 2 295 404 T3

REIVINDICACIONES

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

5



(SEQ ID NO:109)

10 en la que:

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

15 f^5 es W, Y o F;

f^7 es un resto aminoácido;

f^9 es T o I;

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

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

25 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.

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

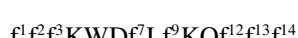
3. La composición según la reivindicación 1, en la que f^9 es T.

35 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.

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



45

(SEQ ID NO:125).

8. La composición según la reivindicación 7, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del
50 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

55

LPGCKWDLLIKQWVCDPL (SEQ ID NO:33).

10. Una composición que tiene la fórmula

60



y sus multímeros, en la que:

65

V^1 es un dominio Fc;

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

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

f¹f²f³Kf⁵Df⁷Lf⁹f¹⁰Qf¹²f¹³f¹⁴
(SEQ ID NO:109)

¹⁸ L¹, L², L³ y L⁴ son cada una independientemente constante en

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

11. La composición según la reivindicación 10, de fórmula

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

12. La composición según la reivindicación 10, de fórmula

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

13. La composición según la reivindicación 10, en la que V¹ es un dominio Fc de IgG.

²⁵ 14. La composición según la reivindicación 10, en la que V¹ es un dominio Fc de IgG1.

15. La composición según la reivindicación 10, en la que V¹ comprende la secuencia de SEQ ID NO:2.

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

f3 es W.

f⁷ es L:

35

12

40 17. La composición según la reivindicación 10, en la que uno o más de P¹, P², P³ y P⁴ comprenden cada uno

$s^1, s^2, s^3 \cup \{s^4\} \cap s^7, s^9 \cup \{s^{12}, s^{13}, s^{14}\}$

(SEQ ID NO:125)

18. La composición según la reivindicación 17 de fórmula

$$B^1_-(I^1), B^2_-(I^2), V^1$$

$$P \neg(L)_c P \neg(L)_d V .$$

19. La composición según la reivindicación 17 de fórmula

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

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

GSGSATGGSGSTA SSGSGSAT_{x¹}x²

RESULTS AND DISCUSSION

ES 2 295 404 T3

GSGSATGGSGSTASSGSGSATx¹x²GSGSATGGSGSTASSGSGSATx³x⁴

(SEQ ID NO:194)

- 5 en los que x¹ y x² son cada uno independientemente restos básicos o hidrófobos, y x³ y x⁴ son cada uno independientemente restos hidrófobos.

23. La composición según la reivindicación 19, en la que L² se selecciona de

10 GSGSATGGSGSTASSGSGSATH
(SEQ ID NO:59)

15 GSGSATGGSGSTASSGSGSATGM
(SEQ ID NO:190)

20 GSGSATGGSGSTASSGSGSATGS
(SEQ ID NO:191), y

25 GSGSATGGSGSTASSGSGSATHMGSATGGSGSTASSGSGSATHM
(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 autoinmunológica mediada por células B.
40 29. Una composición según la reivindicación 28, en la que dicha enfermedad autoinmunológica 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

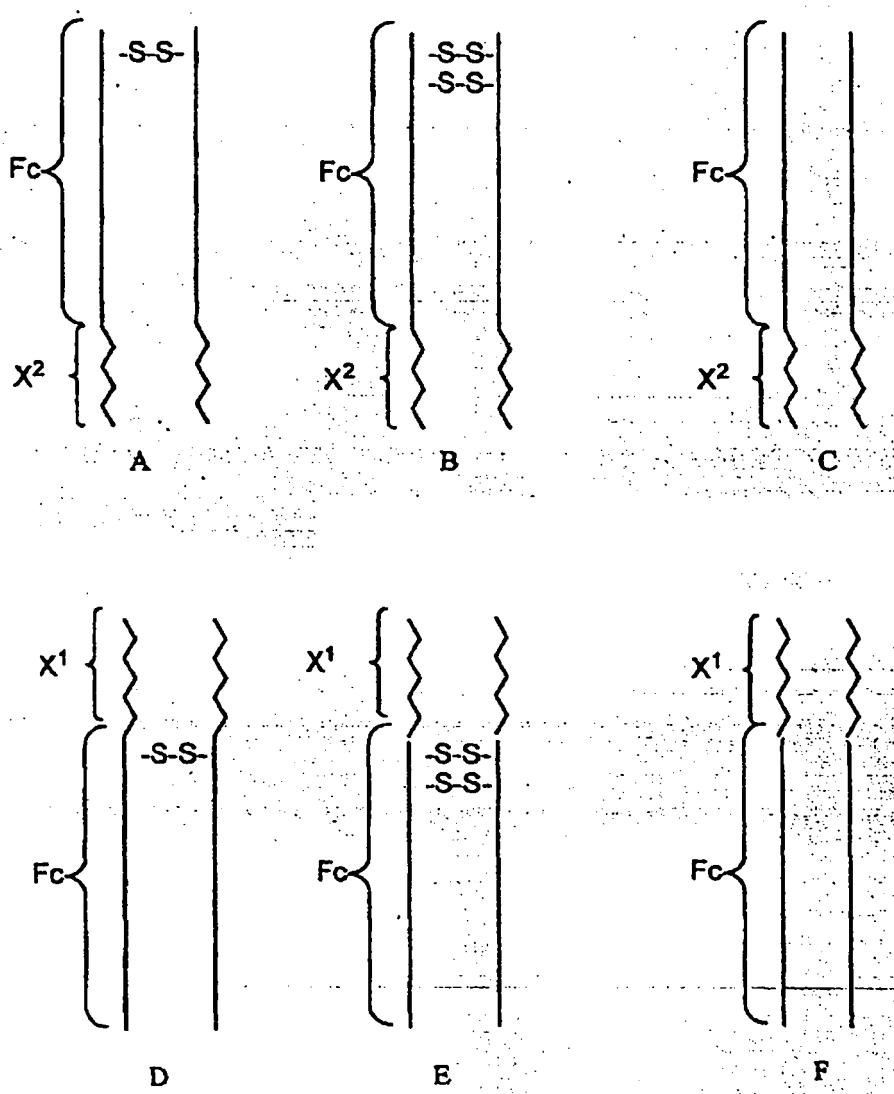
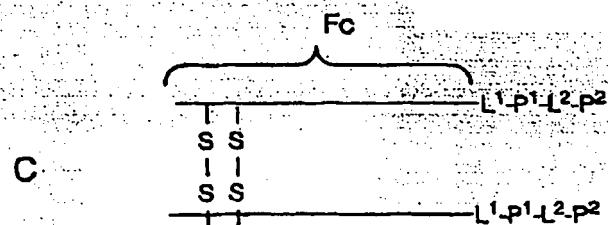
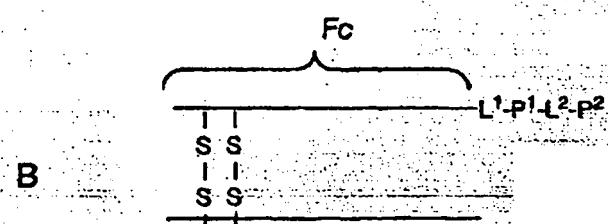
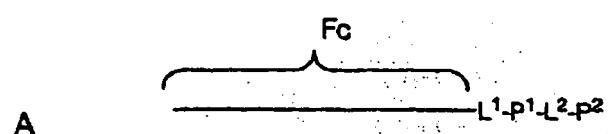


FIG. 2



ES 2 295 404 T3

FIG. 3

| | | |
|-----|--|-------|
| 1 | ATGGACAAAACTCACACATGTCACCTTGTCAGCTCCGGAACTCCCTGGGGGACCGTCA | + 60 |
| | TACCTGTGTTGAGTGTGTAACAGTGGAACAGGTGCGAGGGCCTTGAGGACCCCCCTGGCAGT | |
| a | M D K T H T C P P C P A P E L L G G P S - | |
| 61 | GTCTTCCCTCTCCCCCCCACAAAGGACACCCCATGATCTCCGGAACCCCTGGAGGTC | + 120 |
| | CAGAAGGAGAAGGGGGTTTNGGTTCTGTGGAGTACTAGAGGGCTGGGGACTCCAG | |
| a | V F L P P P K P K D T L M I S R T P E V - | |
| | ACATGGCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTCACGGTACGTG | + 180 |
| | TGTACGCCACCACCTGCACTCGGTGCTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCAAGCAC | |
| a | T C V V V D V S H E D P E V K P N W Y V - | |
| | GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGGGGAGGAGCACTAACACGGCAG | + 240 |
| 181 | CTGCGCGACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTGGGCCCCCTCTCGTCACTGTTGCG | |
| a | D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T - | |
| | TACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAAGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC | + 300 |
| 241 | ATGGCACACCAAGTCGCAAGAGTGGCAGGACGTTGGCTCTGACCGACTTACCGTTCTCATG | |
| a | Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y - | |
| | AAGTGCAGGTCTCAAACAAGCCCTCCAGGCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC | + 360 |
| 301 | TTCACGTTCCAGAGGTTGGTGGGAGGGTCGGGGTAGGCTCTTTGGTAGAGGTTGG | |
| a | K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A - | |
| | AAAGGGCAAGCCCCGAGAACCAACAGGTACACCCCTGCCCTCATCCGGGATGAGCTGACC | + 420 |
| 361 | TTTCCCCGTGGGGCTCTGGTGTCCACATGTGGACCCCCATGGGGCTACTCGACTGG | |
| a | K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T - | |
| | AAAGAACCCAGGTCAACCTGACCTGCCCTGGTCAAAGGCTCTATCCOAGCGACATGGGGTG | + 480 |
| 421 | TTCTGGTCAGTCGGACTGGACCGACCAAGTTCCGAAGATAGGGTGCCTGAGCGGAC | |
| a | K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V - | |
| | GAATGGGAGACCAATGGGAGCCCCGAGAACACTACAAGACCAAGGCTCCGGTGTGGAC | + 540 |
| 481 | CTCACCCCTCTCGTTACCCGTGGCCTCTTGTGATGTTCTGGTGGGAGGGCACACCTG | |
| a | E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D - | |
| | TCCGACGGCTCTCTCTACAGCAAGCTACCCGTGGACAAAGAGCAGGTTGGCAGCAG | + 600 |
| 541 | AGGCTGCCAGGAAGAACGGAGATGTGCTGAGTGGCACCTGTTCTGTCCACCGTCGTC | |
| a | S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q - | |
| | GGGAAACGTCTCTCATGTCGGTGTGATGCACTGAGGCTCTGCACAAACCACTACACGAGAAG | + 660 |
| 601 | CCCTTGAGAAGAGTACGGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGTGATGTCGTC | |
| a | G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q X - | |
| | AGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA | |
| 661 | TOGGAGAGGGACAGAGGGCCATT | 684 |
| a | S L S L S P G X | |

FIG. 4A

1) AGP3-8-1-a

NdeI

|

TATGCCGGGTACTTGGTTCCCGTCCCCGTGGGAATGCACTCACGCTGGTGGAGGC GG

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

GGCCCATGAACAAAGGGCAAGGGCACCCCTACGTGAGTGCGACCACCTCCGCCA

a M P G T C F P F P W E C T H A G G G G -

Sall

|

GGGG

61 ----- 69

CCCCAGCT

a A G V D -

2) AGP3-8-2-a

NdeI

|

TATGTGGGTGCTTGGTGGCCGTCCCCGTGGGAATGTTCAAAGAACGGTGGAGGC GG

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

ACACCCCCACGAACAAACCGGCAAGGGCACCCCTACAAAGTTCTTCCACCTCCGCCA

a K W G A C W P F P W E C F K E G G G G -

Sall

|

GGGG

61 ----- 69

CCCCAGCT

a G V D -

ES 2 295 404 T3

FIG. 4B

3) AGP3-8-4-a

NdeI

TATGGTTCCGTTCTGTGACCTGCTGACTAAACACTGTTTCGAAGCTGGTGGAGGCGGT
1 -----+-----+-----+-----+-----+ 60
ACCAAGGCAAGACACTGGACGACTGATTGTGACAAAGCTTGACCCACCTCCGCCA

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

TATGGTTCTCGTTGAAATACAAATGGGACGTTCTGACTAAACAGTGTTCCACCAC
1 -----+-----+-----+-----+-----+ 60
ACCCAAGAGCAACATTATGTTACCCCTGCAAGACTGATTGTGACAAAGGTGGTG

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

Sall

GGTGGAGGGGGGGGG
61 -----+-----+ 81
CCACCTCCGCCACCCAGCT

a G G G G G V D -

ES 2 295 404 T3

FIG. 4C

5) AGP3-12-3-a

NdeI

TATGCTGCCGGGTTGTAAATGGGACCTGCTGATCAAACAGTGGGTTGTGACCCGCTG
 1-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60
 ACCACGGCCCAACATTTACCCCTGGACGACTAGTTGTCAACCAACTGGCGAC

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

SalI

GGTGGAGGGCGTGGGG
 61 -----+-----+-----+-----+-----+ 81
 CCACCTCCGCCACCCCAGCT

a G G G G V D -

6) AGP3-12-5-a

NdeI

TATGCTGCTGACTGTTACTTCGACATCCTGACTAAATCTGACGTTGTACTTCTTCT
 1-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60
 ACAGACGACTGACAATGAAGCTGTAGGACTGATTAGACTGAAACATGAAGAAGA

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

SalI

GGTGGAGGGCGTGGGG
 61 -----+-----+-----+-----+-----+ 81
 CCACCTCCGCCACCCCAGCT

a G G G G V D -

ES 2 295 404 T3

FIG. 4D

7) AGP3-12-8-a

NdeI

TATGTCTGACCGACTGTATGTACGACCAGCTGACTCGTATGTTCACTGTTCTAACCTG
 1-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60
 ACAGACTGCTGACATAACATGCTGGTCGACTGAGCATACAAGTAGACAAGATTGGAC

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

SalI

GGTGGAGGGGGTGGGG
 61 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 81
 CCACCTCCGCCACCCCCAGCT

a G G G G G V D -

8)-AGP3-12-9-a

NdeI

TATGGACCTGAAGTGTAAATACGACGAAGTGACTTACAAAGAATGGTGTCAAGTCAAC
 1-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60
 ACCTGGACTTGACATTATGCTGCTTGACTGAATGTTCTTACACAGTCAGTTG

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

SalI

GGTGGAGGGGGTGGGG
 61 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 81
 CCACCTCCGCCACCCCCAGCT

a G G G G G V D -

ES 2 295 404 T3

FIG. 4E

9) AGP3-12-10-a

NdeI

|

TATGTTCCACGACTGTAAATACGACCTGCTGACTCGTCAGATGGTTGTACGGCTG

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

ACAAGGTGCTGACATTATGCTGGACGACTGAGCAGTCTACCAAACAGTGCCAGAC

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

Sall

|

GGTGGAGGGCGGTGGGG

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

CCACCTCCGCCACCCCAGCT -

a G G G G G V D -

10) AGP3-12-11-a

NdeI

|

TATGCGTAACCACTGTTCTGGGACCACCTGCTGAAACAGGACATCTGTCCGTCTCCG

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

ACGCATTGGTGACAAAGACCCCTGGTGGACGACTTGTCCGTAGACAGGCAGAGGC

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

Sall

|

GGTGGAGGGCGGTGGGG

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

CCACCTCCGCCACCCCAGCT

a G G G G G V D -

ES 2 295 404 T3

FIG. 4F

11) AGP3-12-14-a

NdeI
 |
 TATGGCTAACAGTGTGGGGACTCTCTGCTGAAAAAAAACGTTGTGAATTCTTC
 1 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60
 ACCGATTGGTCACAACCACCCCTGAGAGACGACTTTTTTGCAAACACTTAAGAAG
 a M A N Q C W W D S L L K K N V C E F F -
 SalI
 |
 GGTGGAGGCAGGTGGGG
 61 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 81
 CCACCTCCGCCACCCCAGCT
 a G G G G G V D -

12) AGP3 Consenso

NdeI
 |
 TATGTTCCACGACTGCAAATGGGACCTGCTGACCAAAACAGTGGGTTGCCACGGCTG
 1 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60
 gtATACAAGGTGCTGACGTTACCTGGACGACTGGTTGTACCCAAACGGTGCAGAC
 a M F H D C K W D L L T K Q W V C H G L -
 SalI
 |
 GGTGGAGGCAGGTGGGG
 61 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 81
 CCACCTCCGCCACCCCAGCT
 a G G G G G V D -

ES 2 295 404 T3

FIG. 5A

P
F
I
I
I
O
8
I

GATCAGCAGTCCCCGGAACATCGTAGCTGACGCCCTCGCGTTGTCAGTTGTCCAACCC 60
1 CTAGTCGTCAGGGGCCTTGTAGCATCGACTCGGAAGCGAACAGAGTCACAGGTTGGGG
GGAAACGGGAAAAAGCAAGTTTCCCCGCTCCCGCGTTCAATAACTGAAAACCATACT 120
61 CCTTTGCCCTTTTGTCAAAAGGGCGAGGGCCCAAAGTTATTGACTTTGGTATGA

B
g
I
I
I

ATTCACAGTTAAATCACATTAAACGACAGTAATCCCCGTTGATTGTGCCAACACA 180
121 TAAAGTGTCAAAATTAGTGTAAATTGCTGTCAATTAGGGCAACTAAACACGCCGTTGTGT
-35 -10

Promotor (P_{copB})>
GATCTTCGTCACAATTCTCAAGTCGCTGATTTCAAAAAACTGTAGTATCCTCTGCCAAC 240
181 CTAGAAGCAGTGTAAAGAGTTACCGACTAAAGTTTGACATCATAGGAGACGCTTG
|--> inicio ARNm

GATCCCTGTTTGAATGAGGAGGCAGAGATGTCGAGACAGAAAATGCAGTGACTTCCT 300
241 CTAGGGACAAACTCATACTCCTCCGCTCTACAGCGCTGTCTTTACGTCACTGAAGGA
M S Q T E N A V T S S
---proteina copB---

CATTGAGTCAAAAGGGTTTGTGCCAGAGGTAAAGCTATGACTGACTCTGAGAACAAA 360
301 GTAACTCAGTTTGCACACCGCGTCTCCATTGGATACTGACTGAGACTCTTGTCTT
L S Q K R F V R R G K P M T D S E K Q M
TGGCCGTTGTTGCAAGAAAACGTCTTACACACAAAGAGATAAAAGTTTGTCAAAATC 420
361 ACCGGCAACAAACGTTCTTGTGAGAATGTTGTCTCTATTTCAAAACAGTTTTAG
A V V A R K R L T H K E I K V F V K N P

S
c
a
I

CTCTGAAGGATCTCATGGTTGAGTACTGCCAGAGAGAGGGGATAACACAGGCTCAGTCG 480
421 GAGACTTCCTAGAGTACCAACTCATGACGCTCTCTCCCTATTGTGTCCGAGTCAGC
L X D L M V B Y C E R E G I T Q A Q F V

ES 2 295 404 T3

FIG. 5B

ES 2 295 404 T3

FIG. 5C

B
 s
 t
 B
 I
 961 TCGCCATTATGTGGCGCACGCCGTTGGCTGATCTGGTGCCTGATGCCACCAAGTGC 1020
 c - +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
 AGCGGTAAGTACACCGCGTGCGGGCAAGCGCACTAGACGCAGCGCATAACGGTGGTCACG
 A I H V A H A R S R D L R R R M P P V L -
 1021 TGCGTGGTGGCTATTGATGCGCTCTGGCAGGGCTGTGTTCCACTATGACCCGCTGG 1080
 c - +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
 ACGCAGCAGCCCGATAACTACCGAGAACGTCGGGACACAAAGGTGATACTGGCGACC
 R R R A I D A L L Q G L C F H Y D P L A -
 1081 CCAACCGCGTCCAGTGCTCCATCACACGCTGGCATTGAGTGGGACTGGCGACGGAGT 1140
 c - +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
 GGTGGCGCAGGTACCGAGGTAGTGGTGCACCGGTAACTCACGGCTGACCGCTGCCCTCA
 N R V Q C S I T T L A I E C G L A T E S -
 A
 C
 C
 G
 I
 I
 I
 I
 CTGCTGCCGAAAACCTCTCATACCCGTGCCACCCGTGCCCTGACGTTCTGTCAAGAGC 1200
 1141 GACGACGGCTTTGAGAGGTAGTGGGACCGGACTGGCAAGGACAGTCTCG 1260
 c - +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
 A A G K L S I T R A T R A I T F L S E L -
 TGGGACTGATTACCTACCAGACGGAATATGACCCGCTATCGGGTGTACATCCGACCG
 1201 ACCCTGACTAATGGATGGTCTGCCCTATACGGGCAATAGCCCACGATGTAAGGCTGGC 1320
 c - +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
 G L I T Y Q T B Y D P L I G C Y I P T D -
 ATATCACGTTCACATCTGCACTGTTGCAGCCCTCGATGTATCAGAGGAGGCAGTGGCG
 1261 TATAGTGCAAGTGTAGACGTGACAACGACGGGAGCTACATAGTCCTCCGTACCGC 1380
 c - +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
 I T F T S A L F A A L D V S E A V A A -
 CCGCGGCCGCGACCCGTGGTATGGAAAACAAACAGCAAAAGCAGGGCTGGATA
 1321 GGCAGCGCGCGTGGCACACCATACCCCTTTGTTGTTGCTGGTCCCCGACCTAT 1440
 c - +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
 A R R S R V V W E N K Q R K K Q G L D T -
 CCCTGGGCATGGTGAACGTGATGGAAAGCTGGCTTTGTTGAGGTTTCGCA
 1381 GGGACCCGTACCTACTTGACTATCGTTTGGACCGCAAAACAGCAACTCGCAAAAGCT 1500
 c - +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
 L G M D E L I A K A W R F V R E R F R S -
 A
 f
 1
 I
 I
 I
 GTTATCAGACAGACGCTTAAGTCCCGTGGAAATAAGCGTGCCCGTGCCTGCTGATGCCG
 1441 CAATAGTCTGTCGAATTAGGGCACCTATTTCGCAACGGGACCGCAGCAACTACGCC 1560
 c - +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
 Y O T B L K S R G I K R A R A R R D A D -

ES 2 295 404 T3

FIG. SD

1501 ACAGGGAACGTCAGGATATTGTCACCCCTGGTGAACCGCAGCTGACGCCGAAATCGCGG
 1560
 c TGTCCCTTGCAAGTCCATAACAGTGGGACACTTGCCTGACTGCCGCTTAGCGCC
 R E R Q D I V T L V K R Q L T R E I A E -
 1561 AAGGGCGCTTCACTGCCAATCGTGAGGCGGTAACCGCGAAGTTGAGCGTCGTGTGAAGG
 1620
 c TTCCCGCGAAGTGAACGGTTAGCACTCCGCCATTGGCTCAACTCGCAGCACACTCC
 G R F T A N R E A V K R E V E R R V K E -
 1621 AGCGCATGATTCTGTACGTAACCGTAATTACAGCCGGCTGCCACAGCTCCCCCTGAA
 1680
 c TCGCGTACTAAGACAGTGCATTAGTCGGGACCCGGTGTGCAAGGGGACTT
 R M I L S R N R N Y S R L A T A S P *
 1681 AGTGACCTCCTCTGAATAATCCGGCTTGCGCCGGAGGCTCCGCACGTCGTGAAGCCC
 1740
 c GACTGGAGGAGACTTATTAGGCCGGACGCCCTCCGAAGGCGTGCAGACTCGGGCTG
 P
 f
 l
 M
 T
 1741 AGCGCACAAAAATCAGCACACATACAAAAACACCTCATCATCCAGCTCTGGTGCA
 1800
 c TCGCGTGTGTAGTCGTGGTGTATGTTTGTGGAGTAGTAGGTGCAAGACCACGT
 TCCGGCCCCCTGTTTCGATACAAAACACGCCACAGACGGGAATTGGCTTATCC
 1860
 1801 AGGCCGGGGGGGACAAAAGCTATGTTTGTGGAGTAGCTGCCCTTAAACGAATAGG
 |----- ori -----
 1861 ACATTAACGCAAGGACTCCCCATAAGGTACAACCGTTACATGTCATAAGCGCCAT
 1920
 c TGTAATTGACGTTCCCTGAAGGGTATTCCAATGTTGGCAAGTACAGTATTTCGCGGT
 |----- ori -----
 1921 CCGCAGCGTTACAGGTGCAATGTTTAAACACCTGTTATCTCCCTTAAACT
 GGCGGTCGAATGTCACGTTACATAGAAAATTGTGGACAAATATAGAGGAAATTGA
 |-----
 1981 ACTTAATTACATTCAATTAAAAGAAAACCTATTACACTGCCCTGCTTGGACAGACAGAT
 2040
 c TGAATTAAATGTAAGTAAATTTCCTTGTGGATAAGTGACGGACAGGAACCTGTCTGTCTA
 ATGCACCTCCCACCGCAAGCGGGGGCCCTACCGGAGCCGCTTAGTTACAAACACTCAG
 2100
 c TACGTGGAGGGTGGCGTTGCCGCCGGGATGGCTCGCGAAATCAATGTGTGAGTC
 M H L P P Q A A G P Y R S R F S Y N T Q -
 ---proteina repA4--->|-----
 2101 ACACAAACCAACAGAAAACCCCGGTCCAGCGCAGACTGAAACACAAAGCCCTCCCTC
 2160
 a TGTGGTGGTGGCTTTGGGCCAGGTGCGCTTGTGACTTGGTGTTCGGGAGGGAG
 T Q P P E K P R S S A E L K P Q S P S L -
 2161 ATAACGAAAAGGGCCCCGGCCAGGTCCGAAGGGCGGAACAGAGTCGCTTTAATTAT
 2220
 a TATGGACTTTGCCGGGGCGGGCCAGGCTTCCCGCCCTGTCTCAGCGAAATTAAATA
 I T E K R P R P G P K G R N R V A F N Y -

ES 2 295 404 T3

FIG. 5E

| | | |
|------|--|--------|
| 2221 | GAATGTTGTAAC TACTTCATCGCTGTCA GTCTCTCGCTGGAAAGTCTCAGTACACG CTTACAACATTGATGAAGTAGTAGCGACAGTCAGAAGAGCGACCTTCAGAGTCATGTGC a E C C N Y F I I A V S L L A G S S Q Y T - | + 2280 |
| | BS gf li II / CTCGTAAGCGGCCCTGACGGCCCGCTAACGGGAGATA CGCCCCGACTTCGGTAAACCC 2281 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2340 GAGCATTGCGCGGACTGCGCGCGATTCGCGCTCTATCGGGGCTGAAGCCCATTGGG a L V S G P D G P L T R R Y A P T S G K P - TCGTCGGGACCACTCCGACCGCGCACAGAACGCTCTCATGGCTGAAAGCGGGTATGGTC 2341 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2400 AGCAGCCCTGGTGAGGCTGGCGCGTCTTCGAGAGAGTACCGACTTCGCCCATACCAAG a S S G P L R P R T E A L S W L K A G M V - TGGCAGGGCTGGGATGGGTAAAGGTAAATCTATCAATCAGTACCGGCTAACGGGCTAACGGGCT 2401 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2460 ACCGTCGGACCCCTACCCATTCCACTTTAGATAGTTAGTCATGGCGAAATGGGGCCGA a W Q G W G W V R * B S t E I I TCGGGGTTTACTCCTGTTCA TATATGAAACAA CAGGTACCGCCCTTCATGGCGTG 2461 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2520 AGCCGCCAAAATGAGGACAAAGTATACTTTGTTGTCAGTGGCGGAAGGTACGGCAG B S P L U I I I ATGGGCATATCTGGTAACGATATCTGAATTGTATAACATGTGTATATACGTGGTAATG 2521 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2580 TAGCCGTATAGGACCATTGCTATAGACTTAACAATATGTACACATATATGCACCATTAC ACAAAAATAGGACAAGTTAAAATTTACAGGGATGCAATGATTCAAACACGTAATCAAT 2581 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2640 TGTTTTTATCCCTGTTCAATTTTAATGTCGGCTACGTTACTAAGTTGTGCATTAGTTA ATGGGGGTGGCGAAGAACCTCCAGCATGAGATCCCCGCGCTGGAGGATCATCCAGCCGG 2641 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2700 TAGCCCCCACCCGCTTCTGAGGTGCTACTCTAGGGCGCGACCTCCTAGAGGTGGCC CGTCCCGAAAACGATTCCGAAGCCCAACCTTTCATAGAAGGCGGGGGTGGAAATCGAAAT 2701 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2760 GCAGGGCTTTGCTAAGGCTTCGGTTGGAAAGTATCTCCGCCACCTAGCTTA | |

ES 2 295 404 T3

FIG. 5F

| | | N S D V | B P I I | |
|------|--|------------------|------------------|--------|
| | CTCGTGTGGCAGGTTGGCGTCGCTGGTCGGTCAATTGAAACCCAGAGTCCCCTCA | | | |
| 2761 | GAGCACTACCGTCAACCCGCAGCGAACAGCCAGTAAGCTTGGGGTCTCAGGGCGAGT | | | + 2820 |
| | GAAGAACTCGTCAAGAAGGCATAGAAGGCATGCGCTGCGAATCGGGAGCGGGATACC | | | |
| 2821 | CTCTTGGCAGTTCTCCGCTATCTCCGCTACGCGACGCTTAGCCCTCGCCGCTATGG | | | + 2880 |
| f | * P P E D L L R Y F A I R Q S D P A A I G - <--- proteína APHII [gen de resistencia a kanamicina] | | | |
| | GTAAAGCACGAGGAAGCGGTAGCCCCATTGCCGCCAACGCTCTTCAGCAATATCACGGGT | | | |
| 2881 | CATTTCTGCTCCTCGCCAGTCGGGTAAGCGCGGTTGAGAAGTCGTTATAGTGCCTA | | | + 2940 |
| f | Y L V L F R D A W E G G L E E A I D R T - | | | |
| | AGCCAACGCTATGCTCTGATAGCGGTOCGCCACACCCAGCCGCCACAGTCGATGAATCC | | | |
| 2941 | TCGGTTGCATAACGGACTATGCCAGGGGGTGGGTCGGCCGGTGTAGCTACTTAGG | | | + 3000 |
| f | A L A I D Q Y R D A V G L R G C D I F G - | | | |
| | AGAAAAACGGCCATTTCACCATGATATTGGCAAGCAGGCATGCCATGAGTCACGAC | | | |
| 3001 | TCTTTTCGCCGGTAAAAGTGGTACTATAAGCCGTTGCTCGTAGCGGTACTCASTGCTG | | | + 3060 |
| f | S P R G N E V M I N P L C A D G H T V V - | | | |
| | GAGATCCTGCCGTGGCATGCCGCCCTGAGCCTGGGAACAGITCGGTGGCGAG | | | |
| 3061 | CTCTAGGAGCGGCCAGCCCCGTACGCCGGAACTGGACCCGTTGTCAAGCCGACCGCGTC | | | + 3120 |
| f | L D E G D P M R A K L R A F L E A P A L - | | | |
| | CCCCGTATGCTCTCGTCCAGATCATCTGATCGACAAGACCGGCTTCCATCCGAGTACG | | | |
| 3121 | GCGGACTACGAGAACGAGGTCTAGTAGGACTAGCTGTTCTGGCCGAAGGTAGGCTCATGC | | | + 3180 |
| f | G Q H E E D L D D Q D V L G A E M R T R - | | | |
| | TGCTCGCTCGATGCCATGTTGCTTGTCGAATGGGCAGGTAGCCGATCAAGCGT | | | |
| 3181 | ACGAGCGAGCTACGCTACAAAGCGAACACCACGCTACCGCTCATGGCTAGTCGCA | | | + 3240 |
| f | A R E I R H K A Q H D F P C T A P D L T - | | | |
| | ATGCAGCCGCCATTGCATCAGCCATGATGGATACTTTCTGGCAGGAGCAACGGTGAGA | | | |
| 3241 | TACGTGCGCGCGTAACGTAGTCGGTACTACCTATGAAAGAGCCGTCCTCGTCCACTCT | | | + 3300 |
| f | H L R R M A D A M I S V K E A P A L H S - | | | |
| | TGACAGGGAGATCTGCCCGCACTTCCGCCAATAGCAGCCAGTCCTTCCCCTTCAGT | | | |
| 3301 | ACTGTCCTCTAGGACGGGCGTGAAGCGGGTTATCGTCGGTCAGGAAGGGCGAAGTC | | | + 3360 |
| f | S L L D Q G P V E G L L L W D R G A E T - | | | |
| | GACAACGTCGAGCACAGCTGCCAAGGAACGCCGTCGGCCAGCCACGATAAGCCGCGC | | | |
| 3361 | CTGTTGCAAGCTCGTGCAGCGGTTCTTGCAGGGCAGCACCGGTGGCTATCGGCCG | | | + 3420 |
| f | V V D L V A A C P V G T T A L W S L R A - | | | |
| | TGCCCTGTCCTGCAATTCAATTGAGACACCGGACAGGTGGTCTTGACAAAAAGAACCGG | | | |
| 3421 | ACGGAGCAGGACGTTAAGTAAGTCCTGTCGGCTGTCAGCCAGAACATGTTTCTGGCC | | | + 3480 |

ES 2 295 404 T3

FIG. 5G

f A E D Q L E N L V G S L D T K V F L V P -

3481 GCGCCCCCTGCCTGACAGCCGGAACACGGCGCATCAGAGCAGCCATTGCTGTGTTGCC
3481 CGCGGGGACGCQACTGTGCGCCCTGTGCGCCGTAGTCTCGTCGGCTAACAGACAACACG
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

3541 CCAGTCATAGCCGAATAACCTCTCCACCAAGCCGGGAGAACCTGGTCCAATCCATC
3541 GGTCAAGTATCGGCTTAATCGGAGAGGTGGGTTGCCCGGCCCTTGACCGTAGGTAG
f W D Y G F L R E V W A A P S G A H L G D -

3601 TTGTTCAATCATGGAAACGATCTCATCTGTCCTGATCTGATCTGATCCCCCTGG
3601 AACAAAGTTAGTACGCTTTGCTAGGAGTAGGACAGAGAACTAGACTAGAACTAGGGGACGC
f Q E I M
---Proteína APHII (resistencia a kanamicina) ---
--- ARNm APHII ---|
3661 CCATCAGATCTTGGCGCAAGAAAGCCATCCAGTTACTTTGCAAGGGCTTCCCAACCTT
3661 GGTAGTCTAGGAACCGCCGTTTCGGTAGGTCAAATGAAACGTCCCGAAGGGTTGGAA

-35

----- Promotor (APHII) -----

3721 ACCAGAGGCCGCCAGCTGGCAATTCCGGTTCGCTTGCCTGCTTCTCTTGCCTTGCCTTTC
3721 TGCTCTCCCGGGGTGACCGTTAAGGCCAACGAAACGAGGTATTTGGCGGGTCAG
3781 TAGCTATGCCATGTAAGCCCCTGCAAGCTACCTGCTTCTCTTGCCTTGCCTTTC
3781 ATCGATAGGGTACATTGGGTGACGTTGATGGACGAAAGAGAAACGCAACGAAAAG
3841 CCTTGTCAGATAGCCCAGTAGCTGACATTCACTCCGGGTCAAGCACCGTTCTGGGACT
3841 GGAACACGGCTATCGGTCACTGACTGTAAGTAGGCCAGTCTGGCAAGACGCCG
3901 GGCTTTCTACGTGTTCCGCTTCCCTTACGAGCCCTTGGCCCTTGAGTGCCTGGCAGCG
3901 CCCGAAAGATGCAACAGGCAAGGAAATGTCGGAACGCCGACTCACGAAACGCCGTCGC

3961 TGAAGCTACATATATGATCCGGCAATCGCTGAATATTCCTTTGCTCCGACCATC
3961 ACCTCGATGTATATACACTAGGCCGTTAGCGACTTATAAGGAAACAGAGGCTGGTAG

B
c
g
I
----- par locus -----
4021 AGGCACCTGAGTCGCTGCTTTTGTGACATTGCTAGTCGCTGCGCTCACGGCTCTGGCA
4021 TCCGTGGACTCAGCGACAGAAAAAGACTGTAAGTCAAGCGACGCCGAGTGCCGAGACCGT
----- par locus -----

ES 2 295 404 T3

FIG. 5H

GTGAATGGGGTAAATGGCACTACAGGCCCTTTATGGATTATGCAAGGAAACTACCC
 4081 +-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4140
 CACTTACCCCCATTTACCGTGATGTCGCCGAAAATACCTAAGTACGTTCTTGTGATGGG

 ----- par locus -----
 ATAATACAAGAAAAGCCCGTCACGGGCTCTCAGGGGTTTATGGGGGCTGCTATGT
 4141 +-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4200
 TATTATGTTCTTTCCGGCAGTGGCCGAAGAGTCCCAGAAAATACCGCCAGACGATA

 ----- par locus -----
 GGTGCTATCTGACTTTTGCCTGTCAGCAGTCTGATTTCCAGTCGACCA
 4201 +-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4260
 CCACCGATAGACTGAAAAACGACAAGTCGTAAGGACGGGAGACTAAAAGTCAGACTGG

 ----- par locus -----
 CTTCGGATTATCCCGTGACAGGTCAATTCAAGCTGGCTAATGCCACCCAGTAAGGCAGGG
 4261 +-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4320
 GAAGCTTAATAGGGCACTGTCCAGTAAGTCTGACCGATTACGTGGGTATTCCGTCGCCA

 N B
 S S
 i a
 I I
 ATCATCACAGGCTAACCGCTTACTGTCGAAGACGTCGCGTAACGTATGCATGGCTCC
 4321 +-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4380
 TAGTAGTTGTCGAATGGGAGAATGACAGCTCTGCACGCATTGCATACGTACCAAGGG

 horquilla T1
 -----> <-----
 CCATGCGAGAGTAGGGAACGTGCCAGGCATCAAATAAAACGAAAGGCTCAGTCGAAGACT
 4381 +-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4440
 GGTACGCTCTCATCCCTGACGGTCCGTAGTTATTTGCTTCCGAGTCAGCTTCTGA

 GGGCTTCGTTTATCTGTTGTCGGTGAACGCTCTCTGAGTAGGACAAATCCGC
 4441 +-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4500
 CCCGGAAAGCAAAATAGACAACAAACAGCCACTTGCAGAGGGACTCATCCGTGTTAGGCG
 --- fin T1 ---|

 P
 S
 P
 1
 4
 0
 6
 I
 CGGGAGCGGATTTGAACTGCGAACGCCCGGAGGGTGGCGGGCAGGACGCCGC
 4501 +-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4560
 GCCCTCGCCCTAAACTTGCAACGCTTCGTTGCCGGCTCCACCGCCCGTCTGCCGGCG

 horquilla T2
 -----> <-----
 CATAAAACTGCCAGGCATCAAATTAAAGCAGAAGGCCATCTGACGGATGGCTTTTGCCT
 4561 +-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4620
 GTATTTGACGGTCCGTAGTTAATTGCTTCCGGTAGGACTGCCTACCGAAAACGCA
 --- fin T2 ---|

ES 2 295 404 T3

FIG. 5I

| | | |
|------|--|-----------------------|
| | | A a t i I |
| 4621 | TTCTACAAACTCTTGTGTTATTTCTAAATACATTCAAATGGACGTGTAAC AAGATGTTGAGAAAACAATAAAAGATTATGTAAGTTACCTGCAGCATGAATTG | 4680 |
| 4681 | TTTAAAGTATGGCAATCAATTGCTCTGTTAAAATTGCTTAGAAATCTTGGCAGC AAAATTCATACCGTTAGTTAACGAGGACAATTAAACGAAATCTTATGAAACCGTCG | 4740 |
| d | * S K F Y P C D I A G T L I A K S I S . Q C - ---proteina luxR--- | |
| 4741 | GGTTTGTGTATTGAGTTTCATTGCGCATTGGTTAAATGAAAGTGACCGTGCCTAC CCAAACAACATAACTCAAAGTAAACGCGTAACCAATTACCTTCACTGGCACGCGAATG | 4800 |
| d | R N T T N L K M Q A N T L H F T V T R K - | |
| 4801 | TACAGCCTAATATTTGAAATATCCCAGAGCTTTCTTCGCATGCCACGCTAAC ATGTCGGATTATAAAACTTATAGGGTCTCGAAAAAGGAAGCGTACGGGTGCGATTG | 4860 |
| d | S C G L I K S I D W S S K G E C A W A L - | |
| 4861 | ATTCTTTCTTTGGTTAAATCGTTGTTGATTATTATTGCTATATTATTTTC TAAGAAAAGAGAAAACCAATTAGCAACAAACTAAATAATAAACGATATAAATAAAAAG | 4920 |
| d | C E K E R K T L D N N S K N N A I N I K - | |
| 4921 | GATAATTATCAACTAGAGAAGGAACAATTATGGTATGTTCATACACGCATGAAAAATA CTATTAATAGTTGATCTCTTGTAAATTACCATACAAGTATGTCGTACATTTTAT | 4980 |
| d | R Y N D V L S P V I L P I N M C A H L F - | |
| 4981 | B S M I I AACTATCTATATAGTTGTCCTCTCGAATGTGCAAAACTAACGATTCGAAGCCATTAT TTGATAGATATATCAACAGAAAGAGACTTACACGTTTGATTGTAAGGCTTCGGTAATA | 5040 |
| d | L S D I Y N D K E S H A P S L M G F G N - | |
| 5041 | TAGCAGTATGAAAGGGAAACTAAACCCAGTGATAAGACCTGTATGATTTCGCTCTTAA ATCGTCATACTTATCCCTTGATTTGGGTCACTATTCTGGACTACTAAAGCGAAGAAATT | 5100 |
| d | N A T H I P F S F G T I L G S S K A E K - | |
| 5101 | TTACATTGGAGATTTTATTTACAGCATTGTTCAATATATTCAATTAAATCGGIG AATGTAACCTCTAAACAAATGTCGTAAACAAAAGTTATATAAGGTTAATTAGCCAC | 5160 |
| d | I V N P S K K N V A N N E F I N W N I P - | |
| 5161 | AATGATGGAGTTAGAATAATCTACTATAGGATCATATTTATTAATTACCGTCATCAT TTACTAACCTCAATCTTATTAGATGATATCCTAGTATAAAATAATTAAATCGCAGTAGTA | 5220 |
| d | S H N S N S Y D V I P D Y K I L N A D D - | |

ES 2 295 404 T3

FIG. 5j

5221 AATATTGCCCTCCATTAGGTAAATTACAGAATTGAAATTCAGATTTAACCATAG + 5280
 TTATAACGGAGGTAAAAATCCCATTAAATAGGTCTTAACTTTATAGTCTAAATTGGTATC
 Y Y Q R W K K P Y N D L I S I D S K V M -
 d N
 r
 u
 i
 AATGAGGATAATTGATCGCGAGTAAATAATATTACACAATGTACCAATTAGTCATATCAG + 5340
 5281 TTACT CCT ATT TACTAGCGCTCATTTATTATAAGIGTTACATGGTAAATCAGTATAGTC
 S H P Y I I A L L Y E C H V M K T M D -
 ATAAGCATTGATTAATATCATTATTGCTTCTACAGGCTTTAATTATTAAATTATTCTGT + 5400
 5341 TATT CGTA ACT ATT ATAGTAATAACGAAGATGTCCGAAATTAAAATAATAAGACA
 S L C Q N I D N N S R C A K I X N I I R -
 AAGTGTGTCGCCATTATGCTTTACACCATCTCTTATCCTTACCTATTGTTGTC + 5460
 5401 TTCACAGCAGCCGTAATACAGAAAGTATGGTAGAGAAAATAGGAATGGATAACAAACAG
 Y T D D A N I D K M -
 <----- proteína luxR ----->
 GCAAGTTTGCGTGTATATATCATTAAAACGGTAATAGATTGACATTGATTCTAATAA + 5520
 5461 CGTTCAAAACGCACAATATATAGTAATTGCTTACCTAATGTAACAAAGATTATT
 <-----| <-----| <-----| <----- Promotor (luxPL) ----->
 sitios de inicio ARNm luxR
 sitio de unión CRP
 5521 ATTGGATTTGTACACTATTATATCGCTTGAAATACAATTGTTAACATAAGTACCTG + 5580
 TAACCTAAAAACAGTGTGATAATATAGCGAACCTTATGTTAACAAATTGTATTGAC
 <----- Promotor (luxPR) -----> C B
 sitio del operador lux -35 -10 a a a a
 TAGGATCGTACAGGTTACGCAAGAAAATGGTTGTTAGTCGATTAATCGATTGATT + 5640
 5581 ATCCCTAGCATGTCCAAATGCGTTCTTACCAAACAATATCAGCTAATTAGCTAAACTAA
 |----- 1209-85 -----> --> --> inicio ARNm -->
 NdeI
 5641 CTAGATTGTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGATCGCTCCACCATGCACCAAG + 5700
 GATCTAAACAAAATTGATTAATTCTCCTTATGTTACTAGCGAGGTGGTACGTGGTC
 b M I A P P C T S -
 |-- RANK -->
 5701 TGAGAACATTATGAGCATCTGGGACGGTGCTGTAACAAATGTGAACCAAGGAAAGTACAT + 5760
 ACTCTTCGTAATACTCGTAGACCCCTGCCACGACATTGTTACACTTGGTCCTTCATGTA
 b E K H Y E H L G R C C N K C E P G K Y M -

ES 2 295 404 T3

FIG. 5K

5761 GTCTTCTAAATGCACTACTACCTCTGACAGTGTATGCTGCCCCGTGGCCCGATGAATA
 CAGAAGATTACGTGATGATGGAGACTGTACATACAGACGGGACACCGGGCTACTTAT + 5820
 b S S K C T T S D S V C L P C G P D E Y -
 5821 CTTGGATAGCTGGAATGAAGAAGATAAAATGCTTGCTGCATAAAGTTGTGATACAGGCAA
 GAACCTATCGACCTTACTCTCTATTACGAACGTATTCAAAACACTATGTCCGTT + 5880
 b L D S W N E E D K C L L H K V C D T G K -
 ApalI
 5881 GGCCCTGGTGGCCGTGGTCGCCGGCAACAGTACGACCCCCCGGGCGCTGGCGGTGACCGC + 5940
 CGGGGACCACCGGACCAAGCGGCCGTGTCATGCTGGGGGGCCGACGGCACGTGCCG
 b A L V A V V A G N S T T P R R C A C T A -
 KpnI
 Acc65I
 5941 TGGGTACCACTGGAGCCAGGACTGCGAGTGCTGCCGCCGCAACACCGAAGTGGCAGGGGG
 ACCCATGGTACCTCGGTCTGACGCTCACGACGGCGGCTGGCTCACGGGGCCC + 6000
 b G Y H W S Q D C B C C R R N T E C A P G -
 6001 CCTGGGCCAGCACCGTTGCGAGCTAACAAAGGACACAGTGTGCAAACCTTGCTTG
 GGACCCGCGGGTGTGGCAACGTCGAGTTGTCCTGTGTACACGTTGGAACGGAACG + 6060
 b L G A Q H P L Q L N K D T V C K P C L A -
 6061 AGGCTACTCTCTGATGCCCTTCTCACGGACAAATGCGAGACCCGGACCAACTGTAC
 TCCGATGAAGAGACTACGGAAAAGGAGGTGCTGTACGTCTGGGACCTGGTGACATG + 6120
 b G Y F S D A F S S T D K C R P W T N C T -
 6121 CTTCTTGGAAAGAGAGTAGAACATCATGGACAGAGAAATCCGATGTGGTTGCAGTC
 GAAGGAACCTTCTCTCATTTGTAGTACCCGTCTCTTTAGGCTACACAAACGTCAAG + 6180
 b F L G K R V E H H G T E K S D V V C S S -
 AccI
 Sall
 6181 TTCTGCCAGCTAGAAAACCAAAATGAACCCATGTTACGTGACAAAACAC
 AAGAGACGGTCATCTTGGTGGTTACTGGGTACAAATGCCAGCTGTTTGAGTGTG + 6240
 b S L P A R K P P N E F H V Y V D K T H T -
 <-- fin RANK --| --inicio Fc-->

ES 2 295 404 T3

FIG. 5L

| | | | |
|------|--|------|------|
| | BspEI | AhdI | |
| 6241 | ATGTCACCTTGTCAGCTCCCGAACCTCCGGGGACCGTCAGTCCTCCCTTCCCCC TACAGGTGGAACAGGTGAGGGCTTGAGGACCCCCCTGGCAGTCAGAAGGAGAAAGGGCG | | 6300 |
| b | C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P - | | |
| | BspHI | | |
| 6301 | AAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCCTGGTGGGA TTTTGGGTTCTGTGGGAGTACTAGAGGGCTGGGACTCCAGTGTACGCACCACCACT | | 6360 |
| b | K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D - | | |
| 6361 | CGTGAGGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTCACACTGGTACGTGGACGGCGTGGACGGTGCA GCACTCGGTGCTCTGGGACTCCAGTCAAGTGTACCATGCACCTGCCGACCTCCACGT | | 6420 |
| b | V S H E D P E V K P N W Y V D G V E V H - | | |
| 6421 | TAATGCCAAGACAAAGCCGCCGGAGGAGCAGTACAAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGT ATTACCGTTCTGTTGGCGCCCTCTCGTCAATGTTGTGTGCAATGGCACACCAAGTCGCA | | 6480 |
| b | N A K T X P R E B Q Y N S T Y R V V S - | | |
| | EcoNI | | |
| 6481 | CCTCACCGTCCCTGACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGTCTCAA GGAGTGGCAGGACGGTGGTCCCTGACCGACTTACCGTTCTCATGTTACGTTCCAGAGGTT | | 6540 |
| b | L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N - | | |
| 6541 | CAAAGCCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGA GTTTCGGGAGGGTCGGGGTAGCTCTTGTAGAGGTTTCGGTTCCCGTCGGGCTCT | | 6600 |
| b | K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E - | | |
| | BsrGI | BmaI | SmaI |
| 6601 | ACACACAGGTGTACACCCCTGCCCTCATCCCGGATGACCTGACCAAGAACAGGTCAAGCCT TGGTGTCCACATGTGGGACGGGGTAGGGCCCTACTCGACTGGTCTCTGGTCCAGTGGAA | | 6660 |
| b | P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L - | | |
| 6661 | GACCTGCCTGGTCAAAGGCTCTATCCCGACATCGCCGTCGGAGTGGGAGAGCAATGG CTGGACGGACCAAGTTCCGAAGATAGGGTCCGTAGCGGCACCTCACCCCTCTCGTTACC | | 6720 |
| b | T C L V K G P Y P S D I A V E W E S N G - | | |
| 6721 | GCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAACGGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCCTTCTT CGTCGGCCTCTGGTGTGAGGCTGACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAA | | 6780 |

ES 2 295 404 T3

FIG. 5M

| | | |
|------|---|------|
| b | Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F - | |
| | CCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAAACGTCCTCTCATG | 6840 |
| 6781 | GGAGATGTGGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTCCGCCCCCTTGAGAAGAGTAC | |
| b | L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V P S C - | |
| | CTCCGTGATGCATGAGGCTCTOCACAAACACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC | 6900 |
| 6841 | GAGGCACCTACGTACTCCGAGACGTGTGGTATGTGATGTGCGTCTCTCGGAGAGGGACAGAGG | |
| b | S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P - | |
| | BamHI | |
| | GGGTAAATAATTGGATCCCGGAAAGAAGAAGAAGAAGAAGAAGAAGCCCAGAAGGAAGCTGA | 6960 |
| 6901 | CCCATTTATTACCTAGGCCTTCTCTCTCTCTCTCTCTGGGCTTCCCTCGACT | |
| b | G K * | |
| | BspI | |
| | horquilla T7 | |
| | GTTGGCTGCCACCGCTGAGCAATAACTAGCATAACCCCTGGGGCTCTAAACGGGT | 7020 |
| 6961 | CAACCGACGACCGTGGGACTCGTTATTGATCGTATTGGGGAACCCCGAGATTGCCA | |
| | <----- | |
| | CTTGAGGGTTTTTGCTGAGGAGAACCGCTTCAACGCTCTTCAACCGGATAATA | 7080 |
| 7021 | GAACCTCCCCAAAAACGACTTCTCTCTGGCGAGAAGTGCAGAAGTGCCTATTAT | |
| | - fin T7 --> | |
| | horquilla toop | |
| | AGTAACGATCCGGTCCAGTAATGACCTCAGAACTCCATCTGGATTTGTTAGAACGCTCG | 7140 |
| 7081 | TCAATTGCTAGGCGAGGTCAATTACTGGAGTCTTGAGGTAGACCTAAACAGTCCTGGAGAC | |
| | horquilla toop | |
| | GTGCCGCCGGCGTTTTTATTGGTGAGAATCGCAGCAACTTGCGGCCAATCGAGCC | 7200 |
| 7141 | CAACGGCGCCCGCAAAAATAACCACTCTTAGCGTCTGAAACAGCCGGTAGCTCGG | |
| | -- fin toop --> | |
| | ATGTCGTGTCACGACCCCCCATCAAGAACAGCAGCACATTGAGAACTTTGGAAATC | 7260 |
| 7201 | TACAGCAGGAGTTGCTGGGGGTAAGTTCTGTCGTCGTAACCTTGAAACCTTAG | |
| | CAGTCCCCCTTCCACCTGCTGACCG | 7285 |
| 7261 | GTCAGGGAGAAGGTGGACGACTGGC | |

FIG. 6A

(extremo pegajoso SalII)
(posición nº 4358 en pANG21)

5' GCGTAACGTATGCATGGTCTCC-
 3' TGCACGCCATTGCACTACGTACCGAGAAG-

-CCATGGAGAGTAGGGAACGCCAGGCATCAAATAAAACGAAAGGCTCAGTCGAAGACT-
-GGTACOCTCTCATCCCCCTGACGGTCCGTAGTTATTTGCTTCCGAGTCAGCTTCTGA-
-GGCCCTTCTGTTTATCTGTTGTTGTCGGTGAACGCTCTCTGACTAGGACAAAATCCC-
-CCCGGAAAGCAAAATAGAACAAACAAACAGCCACTTGGAGAGGACTCATCCGTTAGGG-
-CGGGAGCGGATTTGAACGTTGCCAGCAACGGCCCCGGAGGGTGGCGGGCAGGAACCCCC-
-GCCCTCCCTAAACTGCAACGCTTCTGTTGCCGGGCTCCACCGCCGTCCTGOGGGCG-
-CATAAACTGCCAGGCATCAAATAAGCAGAAAGGCCATCCTGACCGATGGCTTTTGCT-
-GTATTTGACGGTCCGTAGTTAATCGTCTCCGTTAGGACTGCGTACCGGAAAAACGCA-

SalII

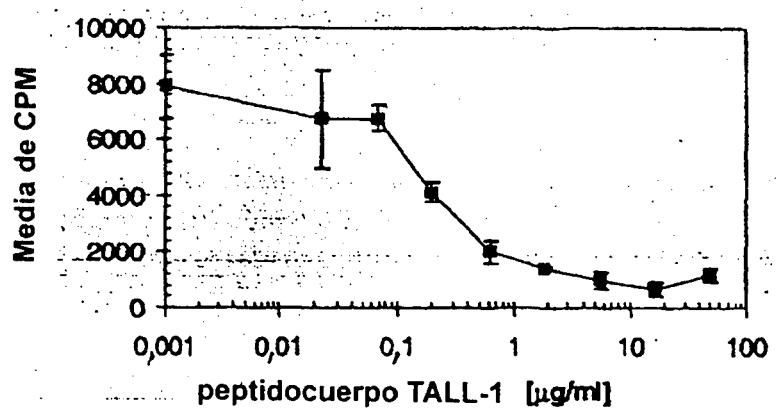
-TTCTACAAACTCTTTGTTTATTTCTAAATACTCAAATATGGACGTCGTAACCTAAC-
-AAGATGTTGAGAAAACAATAAAAAGATTTAGTTAAGTTATACCTGCAAGCATGAAATG-
-TTTTAAAGTATGGCAATCAATTGCTCTTAAATTGCTTTAGAAATACTTTGGCAC-
-AAAATTTCAACCCGTTAGTTAACGAGCAATTAAACGAAATCTTATGAAAACGTCG-
-GGTTTGGTGTATGGAGTTTCAATTGCGCATTGGTTAAATGGAAAGTGGACCGTGGCTTAC-
-CCAAACAAACATAACTCAAAGTAAACGGTAACCAATTACCTTCACTGGCACGCGAAATG-
-TACAGCTAAATACTTTGAAATACTCCAAAGCTTTTCTTCCATGGCTACCGGAAACGCTAAAC-
-ATGTCGGATTATAAAACTTTTATAGGGTTCTGAAAAGGAGGCTACGGGTGGATTTG-
-ATTCCTTTCTCTTTGGTTAAATGGTTGGTATTAACTTCTATATTTTCT-
-TAAGAAAAGAGAAAACCAATTAGCAACAAACTAAATAAAACGATAATAATAAAAG-
-GATAATTATCAACTAGAGAAGGACAACTAAATGGTATGGTCAATACCGCATGTAAGGAA-
-CTATTAATAGTTGATCTCTTCTGTTAAATTACCATACAAGTATGTCGGTACATTTTAT-
-AACTATCTATATAGTTGCTCTGAAATGCAAAACTAAAGCATCCGAAGCCATTAT-
-TTGATAGATATATCAACGAAAGAGCTTACAGTTTGTATGTTAAGGCTTCGGTAATA-
-TAGCAGTATGAATAGGGAAACTAAACCCAGTGATAAGACCTGATGATTGCTTCTTTAA-
-ATCGTCATACTTATCCCTTGTGTTGGGTCACTATTCTGGACTACTAAAGCGAAGAAAAT-
-TTACATTGGAGATTCTTATTTACGCACTGGTCAAAATATATTCCAAATTATCGGTG-
-AATGTAACCTCTAAAAATAAATGTCGAACAAAGTTATATAAGGTTAAATTAGCCAC-
-AATGATTGGAGTTAGBATAATCTACTATAGGATCATTTTAAATTAGCGTCATCAT-
-TTACTAACCTCAATCTTATTAGATGATATCTAGTATAAAATAATTAAATCGCAGTAGTA-
-AAATGGCTCCATTCTTATGGGTTAAATTATCCAGAAATTGAAATACTAGATTAAACCAG-
-TTATAACGGAGGTAAAAATCCCTTAAATAGGTCTTAACTTTATAGTCTAAATTGGTATC-
-AATGAGGATAAAATGATGCCGAGTAATAATATTCAAACTGTCACATTGGTCAATTCAG-
-TTACTCTTATTACTAGCGCTCATTTATTAAAGTGTGTTACATGGTAAATCAGTATAGTC-
-ATAAGCATTTGATTAATATCATTATTGCTCTACAGGCTTTAATTAAATTATTCGT-
-TATTGTAACTAAATTATAGTAATAACGAAAGATGTCGGAAATAAAATAAAAGACA-
-AAGTGTGCGGCAATTATGTCCTTCAACCCATCTTTATCCTTACCTATTGTTTGTG-
-TTCACAGCAGCGTAAATACAGAAAGTATGGTAGAGAAAATAGGAATGATAACAAACAG-
-GCAAGTTTGGTGTATATATCAATTAAACGGTAATAGATGACATTGATTCTAAATAA-
-CGTTCAAAACGCAAAATATAGTAATTGGCATTATCTAACTGTAACAAAGATTATT-

ES 2 295 404 T3

FIG. 6B

-ATTGGATTTTGTACACTATTATATCGCTGAAATACAATTGTTAACATAAGTACCTG-
-TAACCTAAAAACAGTGTGATAATATAGCGAACTTATGTTAACAAATTGTATTCACTGAC-
-TAGGATCGTACAGGTTACGCAAGAAAATGGTTTGTTATAGTCGATTAATCGATTGATT-
-ATCCTAGCATGTCAAAATGCGTTCTTTACAAACAAATCAGCTAATTAGCTAACTAA-
-CTAGATTGTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGGTTAACCGGTTGGAATTGGA-
-GATCTAAACAAAATTGATTAATTCCCTCTTATIGTATACCAATTGGCAACCTTAAGCT-
-GCTCACTAGTGTGACCTOCAGGGTACCATGGAAGCTTACTCGAGGATCCGGGAAAGAA-
-CGAGTGATCACAGCTGGACGTCCCAGGTACCTTCGAATGAGCTCTAGGCGCCCTTCCTT-
-GAAGAAGAAGAAGAAAGCCCCGAAAGGAAGGAGCTGAGTTGGCTGCTGCCACCGCTGAGCAATA-
-CTTCTCTTCTTCTTCCGGCTTCCCTCGACTCAACCGACGACGGTGGCGACTCGTTAT-
-ACTAGCATAACCCCTTGGGGCTCTAAACGGGCTTGAGGGGTTTTGCTGAAAGGAGG-
-TGATCGTATTGGGAAACCCGGAGATTGCCCAGAACTCCCCAAAAACGACTTTCCCTCC-
-AACCGCTCTTCACGCTCTCACGC 3' [extremo pegajoso SacII]
-TTGGCGAGAAGTGGAGAGTG 5' (posición nº 5904 en pAMG21)

FIG. 7



ES 2 295 404 T3

FIG. 8

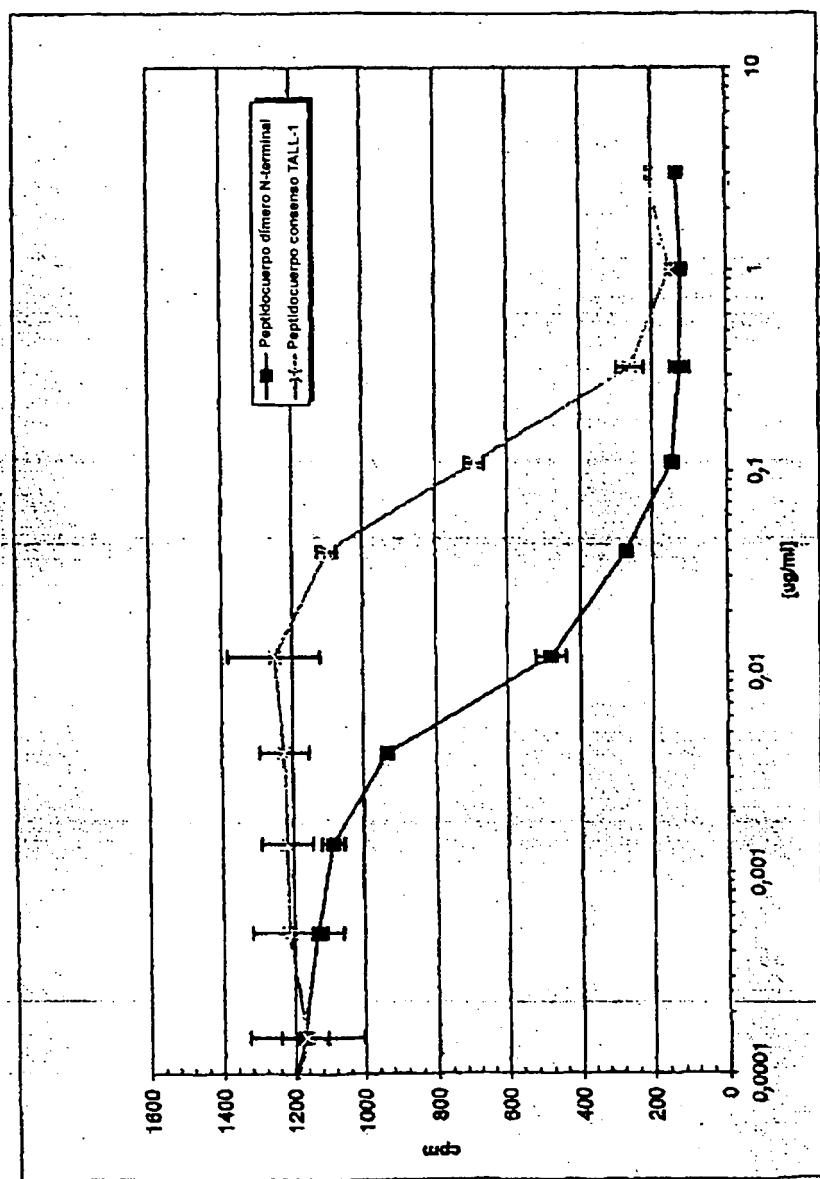


FIG. 9

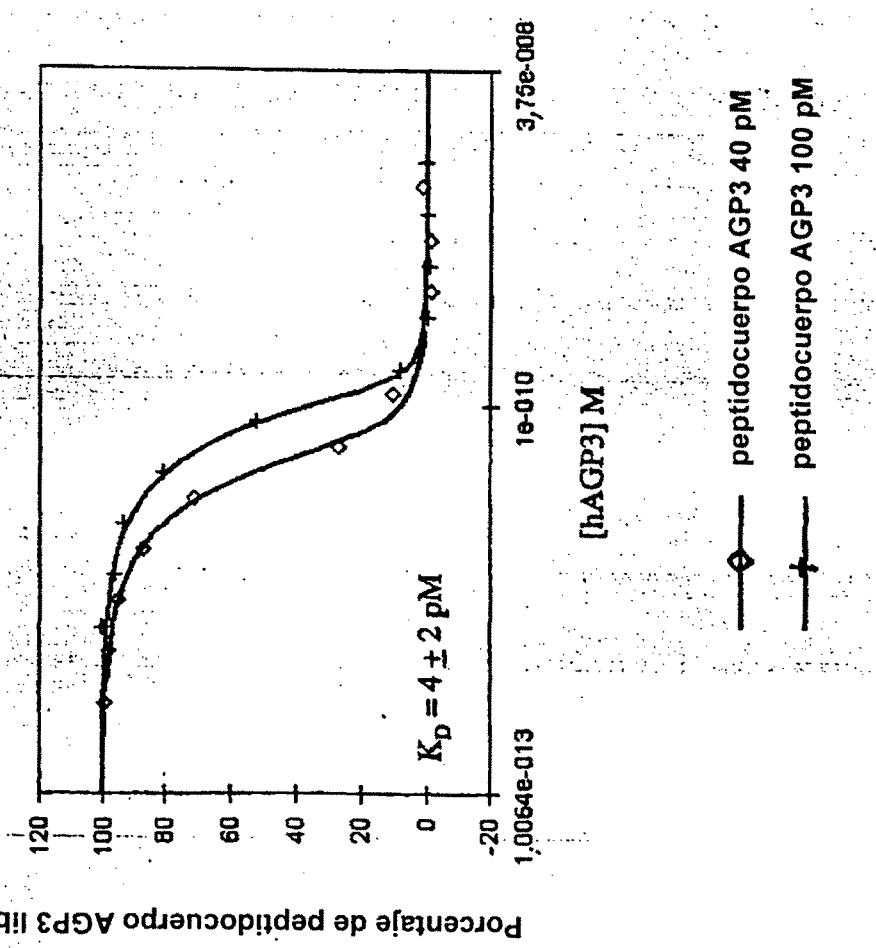


FIG. 10A
Contra AGP3 humana

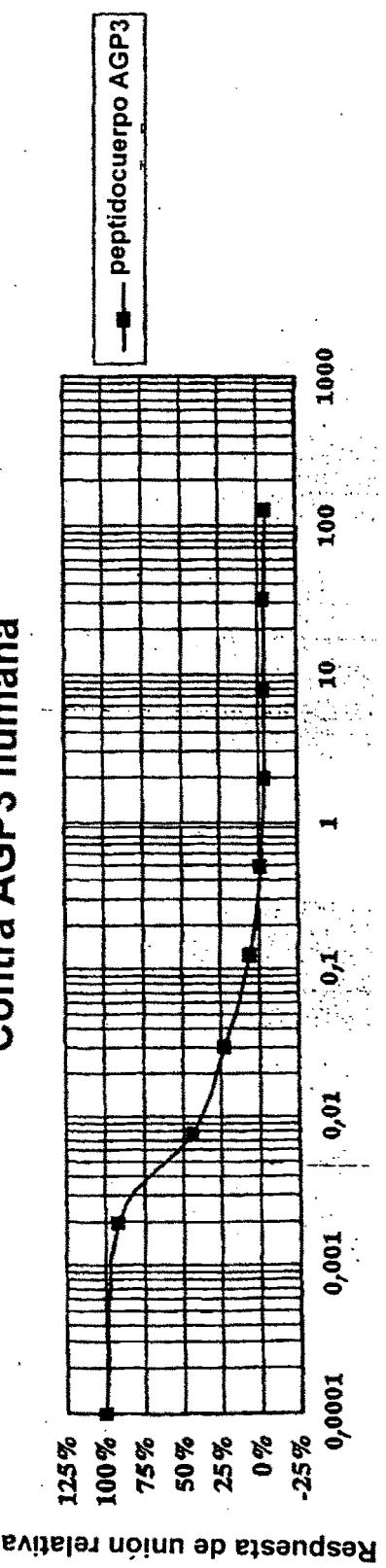


FIG. 10B

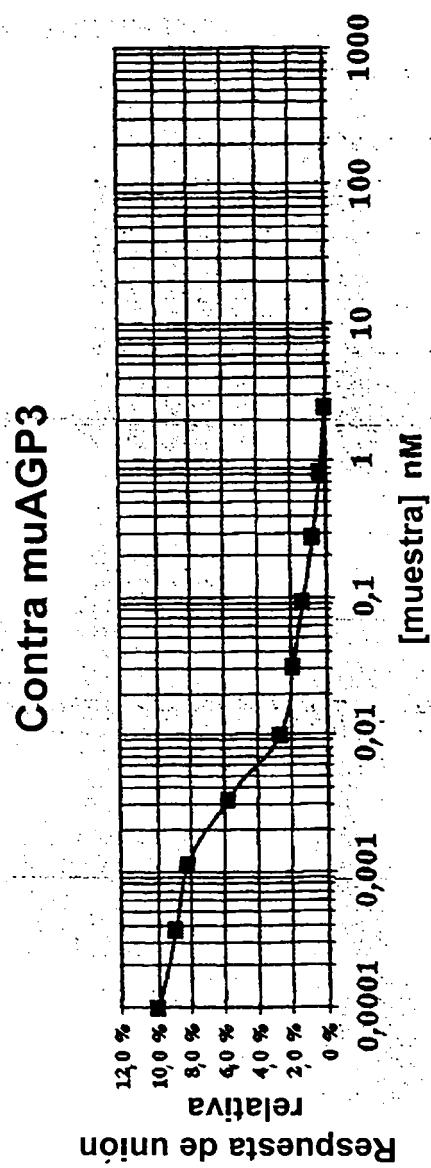


FIG. 11A

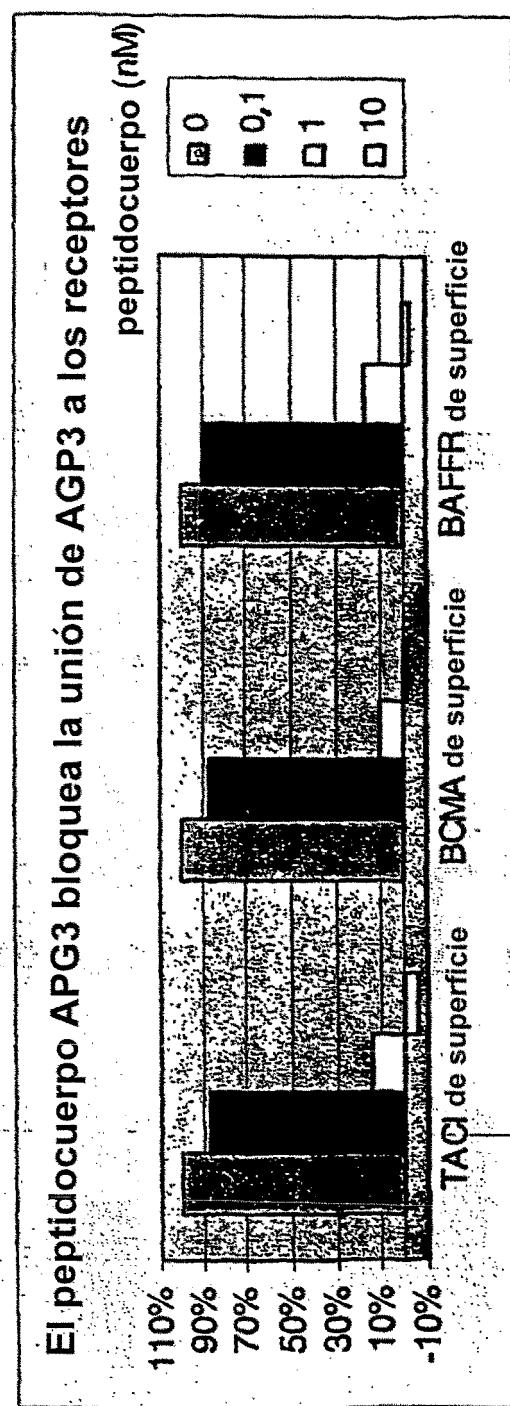


FIG. 11B

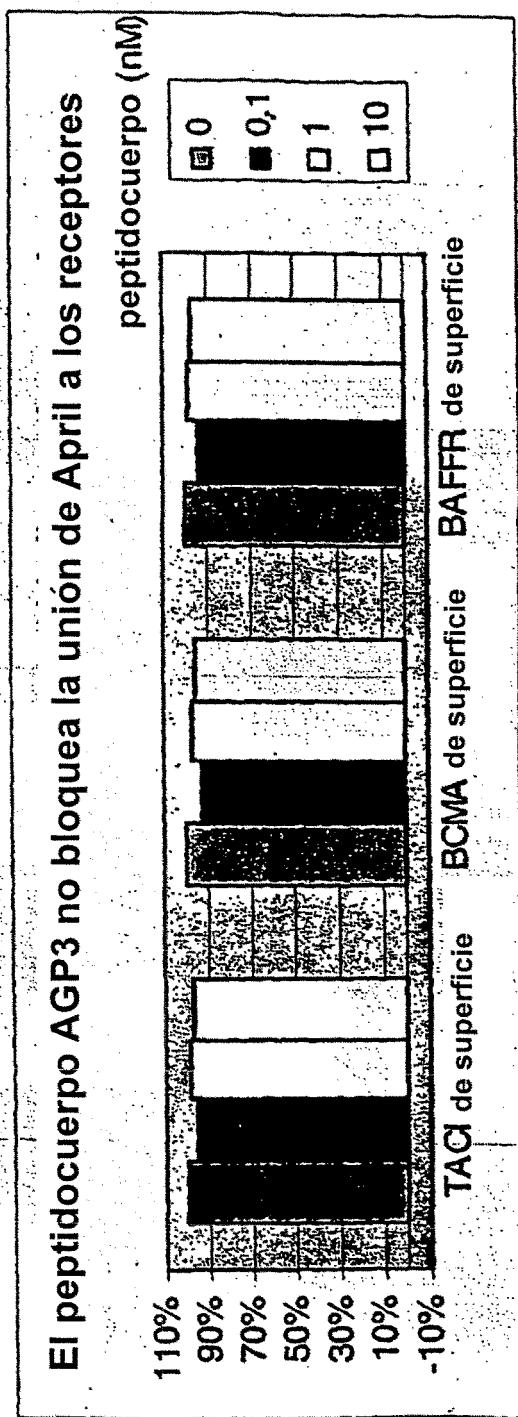


FIG. 12A
FIG. 12B

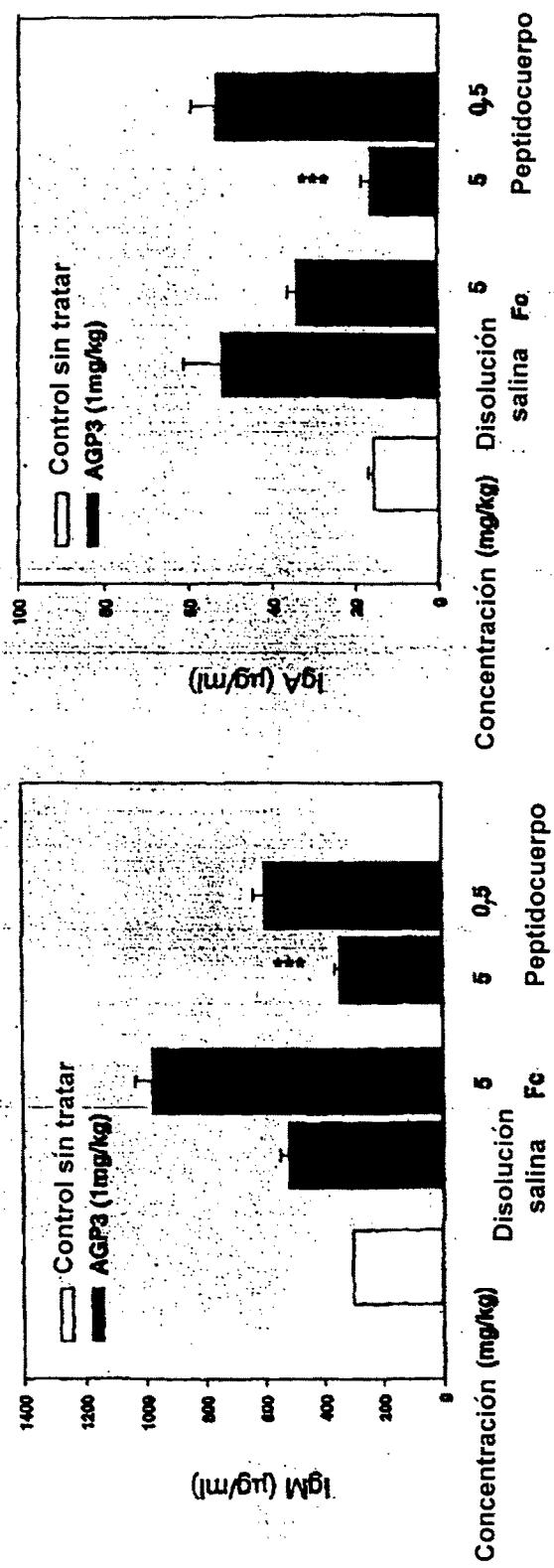
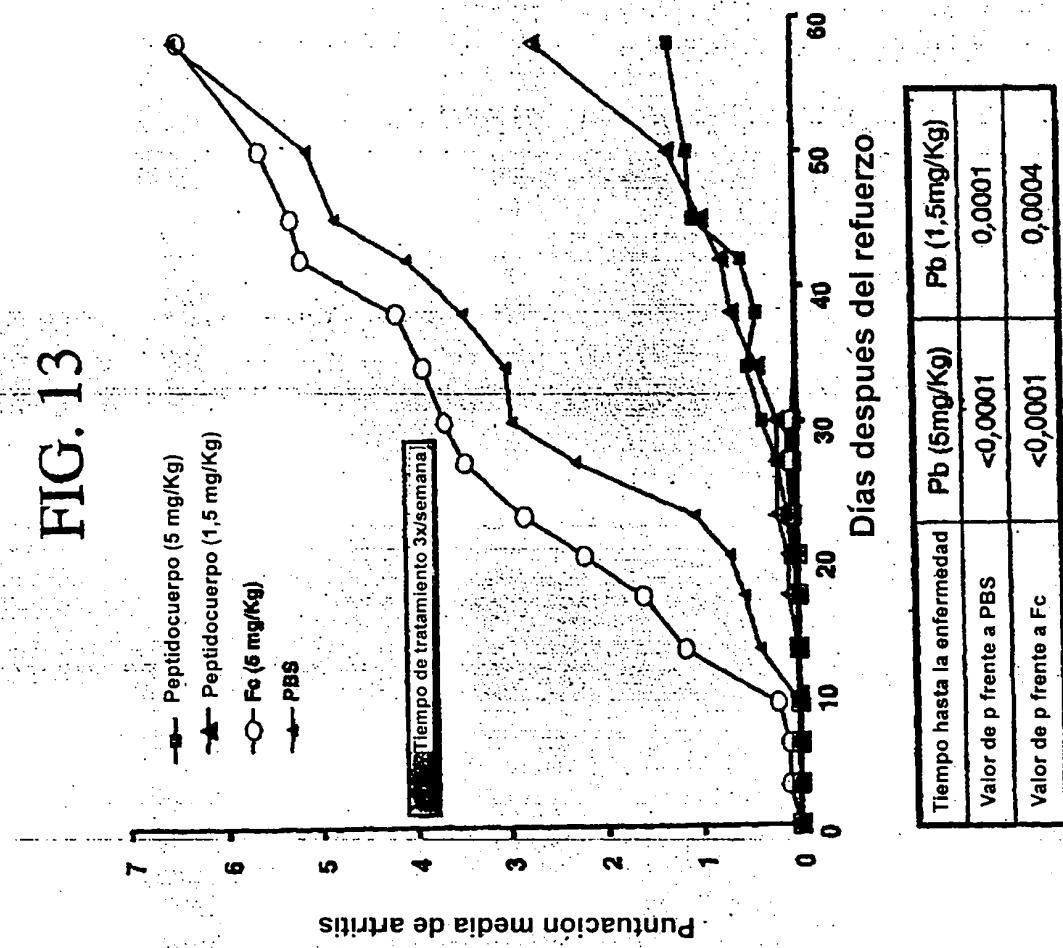


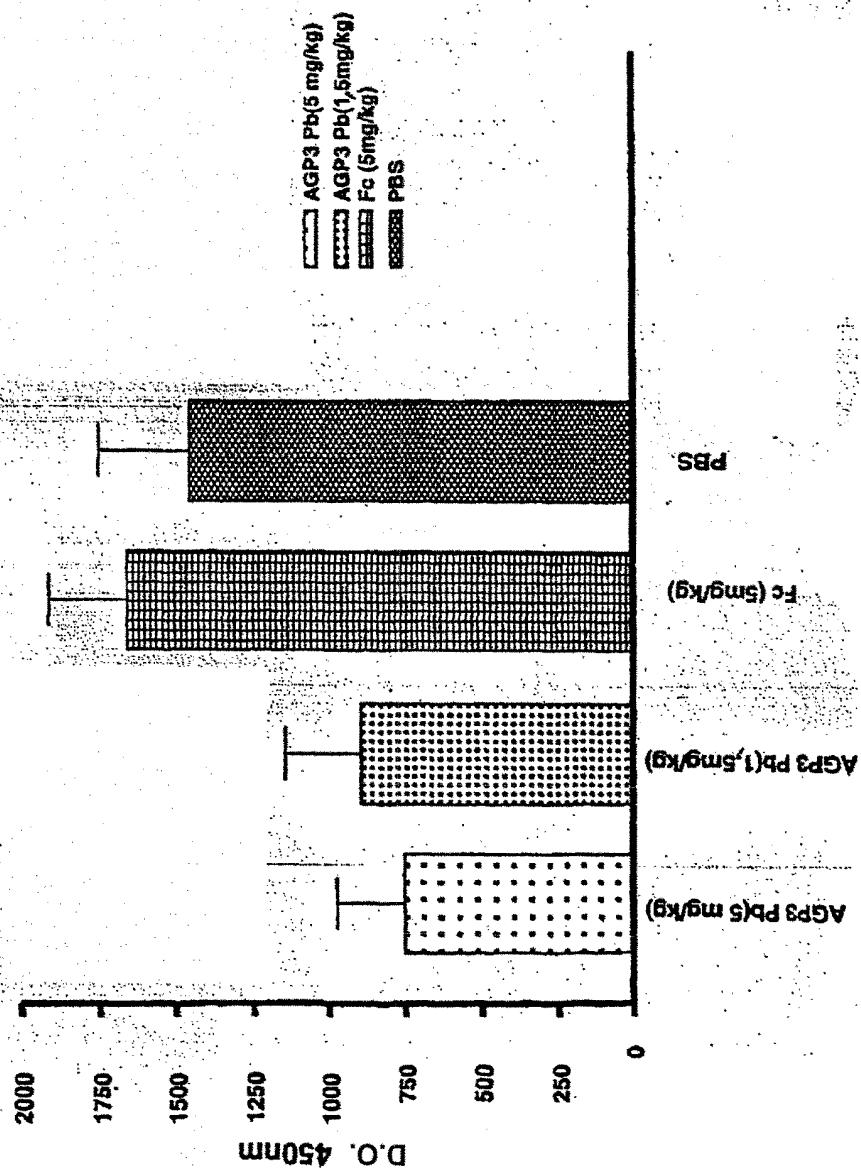
FIG. 13



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

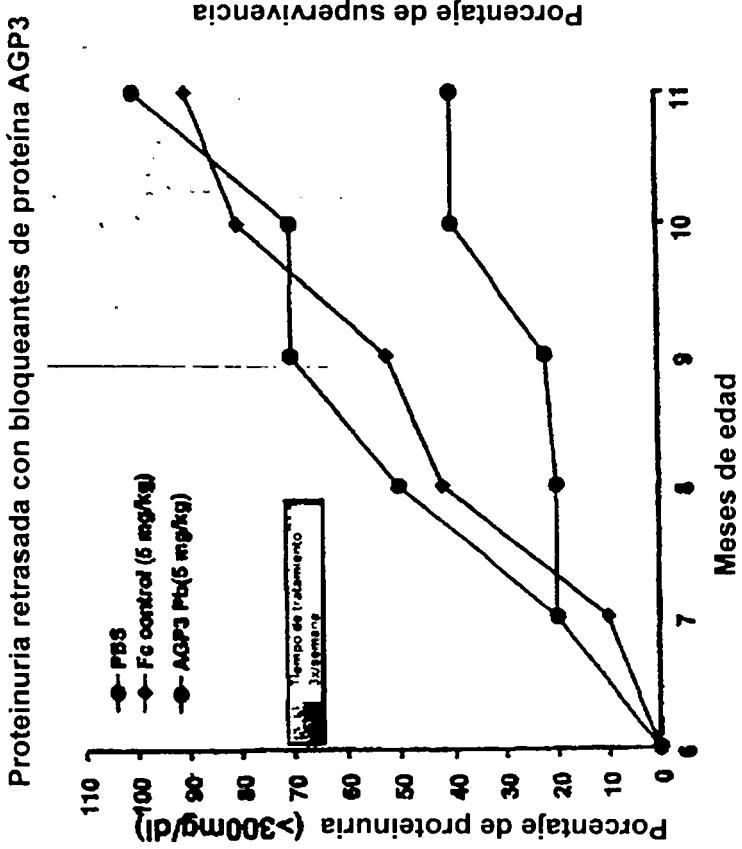
FIG. 14

IgG2b anticolágeno 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 isótipos IgG1, IgG3 e IgG2a.

Fig. 15A

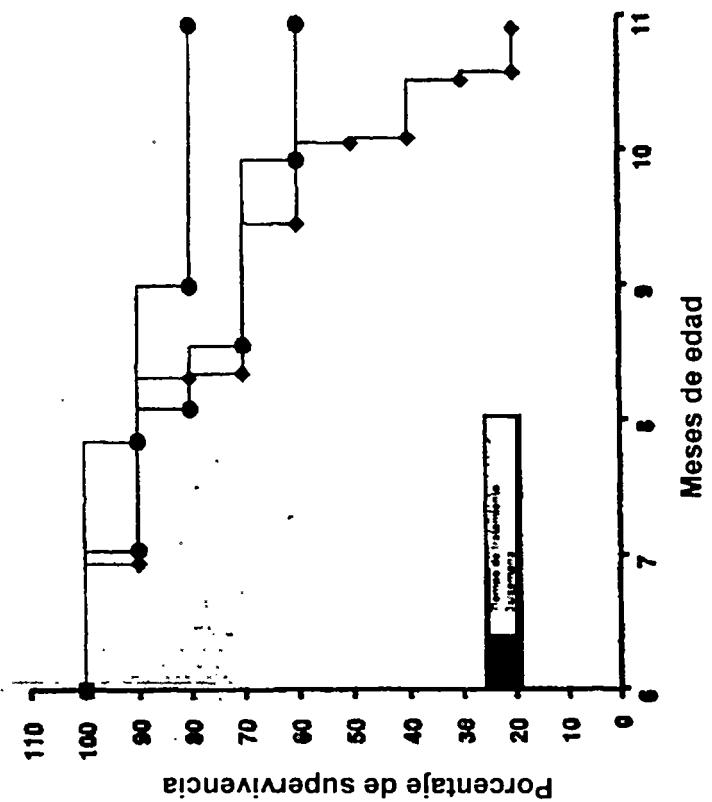


| Incidencia de la proteinuria | Pb |
|------------------------------|--------|
| Valor de p frente a PBS | 0,0108 |
| Valor de p frente a Fc | 0,0573 |

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 ATGCTTCCAGGCTGCAAGTGGATCTCTTATTAAAGCAATGGTATGCCATCCACTTGG 60
1 TACGAAGGTCCGACGTTCACCCCTAGAAGAATAATTGGTACCCATAACGCTAGGTGAACCT
M L P G C K W D L L I K Q H V C D P L G -
61 TCCGGTTCTGCTACTGGTGGTCCCGCTCCACCGCAAGCTCTGGTCAGGCAGTGCAGCT 120
61 AGGCCAAGACGATGACCACCAAGGCCGAGGTGGCGTACGACCAAGTCCGTACGCTGA
S G S A T G G S G S T A S S G S G S A T -

```

NdeI

```

121 CATATGCTGCCGGGTTGTAATGGGACCTGCTGATCAAACAGTGGGTTTGTGACCCGCTG 180
121 GTATACGACGGCCAACATTACCCCTGGACGACTAGTTGTACCCAAACACTGGCGAC
H M L P G C K W D L L I K Q H V C D P L

```

SalI

```

181 CGTOGAGGCCGTGGGTCGACAAAACTCACACATGTCACCTTGTCAGCTCCGGAACTC 240
181 CCACCTCCGCCACCCCAGCTGTTTGAGTGTACAGGTGAAACAGGTGAGGGCTTGAG
G G G G G V D K T H T C P P C P A F E L -
241 CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCTAAACCCAAGGACACCCCATGATCTCC 300
241 GACCCCCCTGGCAGTCAGAAGGAGAAGGGGGTTTGGGTCCTGTGGGAGTACTAGAGG
L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S -

```

301 CGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAG 360
301 GCCTGGGGACTCCAGTGTACGCCACCCACCTGCACTCGGTGCTCTGGGACTCCAGTTC
R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K -

361 TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAG 420
361 AAGTTGACCATGCCACCTGCCGACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTGGCGCCCTCCTC
F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E -

421 CAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCAACCAAGGACTGGCTG 480
421 GTCATGTTGTCGTGCAATGGCACCCAGTCGCAAGGAGTGGCAGGACGTGGTCTGACCGAC
Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L -

FIG. 16B

AATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAA
 481 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 540
 TTACCGTTCTCATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTCCGGGAGGGCGGGGGTAGCTCTT

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

 ACCATCTCAAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCCCTGCCCATCC
 541 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 600
 TGGTAGAGGTTTCGGTTCCCGTCGGGCTCTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGTAGG

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

 CGGGATGAGCTGACCAAGAACCAAGGTCAAGCTGACCTGCCCTGGTCAAAGGCTCTATCCC
 601 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 660
 GCCCTACTCGACTGGTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTCCGAAGATAAGGG

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

 AGCGACATGCCGTGGAGTGGGAGAGCAGTGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACG
 661 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 720
 TCGCTGTAGCGGCACCTCACCCCTCTCGTTACCCGTCGGCTCTTGTGATGTTCTGGTGC

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

 CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG
 721 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 780
 GGAGGGCACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTGGCACCTGTC

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

 AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTCTCATGCTCCGTATGCAAGGGCTCTGCACAAC
 781 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 840
 TCGTCCACCGTCGTCCTCTGCAGAAGAGTACGAGGGACTACGTACTCCGAGACGTGTTG

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

 CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCTGGGTAAATAA
 841 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 882
 GTGATGTCGTCCTCTCGGAGAGGGACAGAGGGCCATTATT

 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

25 <210> 1
<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 gac gtg agc Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys 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 195 200 205 | 480 |
| 55 | 145 150 155 160 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 Thr Thr Pro 165 170 175 | 528 |
| 60 | 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 |
| 65 | 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 210 215 220 | 624 |
| 70 | 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 225 | 672 |
| 75 | tct ccg ggt aaa Ser Pro Gly Lys 225 | 684 |
| 80 | <210> 2 <211> 228 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> | 2 |

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

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

50 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

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 <223>

<400> 3

| | | | |
|----|--|----|----|
| 10 | 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 |
| 15 | gga ggc ggt ggg g 62 | | |
| | Gly Gly Gly Gly | | |
| 20 | | | |

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

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

<400> 4

| | |
|----|---|
| 30 | Met Pro Gly Thr Cys Phe Pro Phe Pro Trp Glu Cys Thr His Ala Gly |
| | 1 5 10 15 |
| 35 | Gly Gly Gly Gly |
| | 20 |

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

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

<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 |
| 60 | gga ggc ggt ggg g 62 | | |
| | Gly Gly Gly Gly | | |
| 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 | |
| | Gly | Gly | Gly | Gly | | | | | | | | | | | |
| | | | | 20 | | | | | | | | | | | |

10 <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 | gtt | ccg | ttc | tgt | gac | ctg | ctg | act | aaa | cac | tgt | ttc | gaa | gct | ggf | |
| | Met | Val | Pro | Phe | Cys | Asp | Leu | Leu | Thr | Lys | His | Cys | Phe | Glu | Ala | Gly | |
| | 1 | | | | 5 | | | | | | 10 | | | | 15 | | |
| 35 | gga | ggc | ggt | ggg | g | | | | | | | | | | | | 49 |
| | Gly | Gly | Gly | Gly | | | | | | | | | | | | | 62 |
| | | | | 20 | | | | | | | | | | | | | |

40 <210> 8

<211> 20

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<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 | | | | | | | | | | | | |

60 <210> 9

<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

<210> 10

<211> 24

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> fragmentos de NdeI a Sall

<400> 10

30 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
 20

<210> 11

<211> 74

<212> ADN

40 <213> Secuencia artificial

220

<223> fragmentos de NdeJ a Sall

220

220

222

50 <ZZZ> (2)..(75)

223

<400> 11

<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
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 | | | |
| 35 | act | tct | tct | ggt | gga | ggc | ggt | ggg | g | | | | | | | | 74 |
| | Thr | Ser | Ser | Gly | 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

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| 10 | 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 | |
| 15 | tct | aac | ctg | ggt | gga | ggc | ggt | ggg | g | | | | | | | | | 74 |
| | Ser | Asn | Leu | Gly | Gly | Gly | Gly | Gly | Gly | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | 20 | | | | | | | |

<210> 16

<211> 24

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> fragmentos de NdeI a SalI

<400> 16

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|--|--|
| 30 | 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 | 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 | | | |
| 60 | cag | ttc | aac | ggg | gtg | gag | gcg | gtg | ggg | | | | | | | | | 76 | |
| | Gln | Phe | Asn | Gly | Val | Glu | Ala | Val | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | 20 | | | | | | | | |

<210> 18

<211> 24

65 <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 | |
| 35 | 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | 15 | | | |
| | cac | ggc | ctg | ggc | gga | ggc | ggt | ggc | ggg | g | | | | | | | 74 |
| | His | Gly | Leu | 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 | 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 | |
| 15 | ccg tct ccg ggt gga ggc ggt ggg g | 74 |
| | Pro Ser Pro Gly Gly Gly Gly | |
| | 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 | |
| 35 | 20 | |

<210> 23

<211> 74

40 <212> ADN

<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 | |
| 60 | gaa ttc ttc ggt gga ggc ggt ggg g | 74 |
| | Glu Phe Phe Gly Gly Gly Gly | |
| | 20 | |

<210> 24

<211> 24

65 <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 | 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 | 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 tcgttagctga cgccctcgcg ttgctcagtt gtccaacccc | 60 |
| 5 | ggaaaacggga aaaagcaagt ttccccgcgtt cccggcggtt caataactga aaaccataact | 120 |
| | atttcacagt ttaaatcaca ttaaaacgaca gtaatccccg ttgatttgtg cgccaacaca | 180 |
| 10 | gatcttcgtc acaattctca agtcgctgat ttcaaaaaac tgttagtatcc tctgcgaaac | 240 |
| | gatccctgtt tgagtttgcg ggagggcgaga tgcccgacag acggaaatgca gtgacttcct | 300 |
| | cattgagtca aaagcggtt gtccgcagag gtaaggctat gactgactct gagaaacaaa | 360 |
| | tggccgttgt tgcaagaaaa cgtttcacac acaaagagat aaaagttttt gtcaaaaaatc | 420 |
| 15 | ctctgaagga tctcatggtt gагtactgсg agagagaggg gataacacag gctcagttcg | 480 |
| | ttgagaaaat catcaaagat gaactgcaaa gactggatat actaaagtaa agactttact | 540 |
| | tttgtggcgt acatgctaga ttactgatcg tttaaggaaat ttgtggctg gccacgcgt | 600 |
| 20 | aagggtggcaa ggaactggtt ctgatgtgga ttacaggag ccagaaaaagc aaaaacccc | 660 |
| | ataatcttct tcaacttttg cgagtacgaa aagattaccg gggccactt aaaccgtata | 720 |
| | gccaacaatt cagctatgсg gggagtatag ttatatgccc ggaaaaagtcc aagacttctt | 780 |
| 25 | tctgtgtcg ctccctctgc gcattgttaag tgcaggatgg tgtgactgat ctccaccaaa | 840 |
| | cgtattaccg ccaggtaaag aaccgcgatc cggtgtttac accccgtgaa ggtgcaggaa | 900 |
| | cgctgaagtt ctgcgaaaaa ctgatggaaa aggccgtggg cttcacttcc cggtttgttt | 960 |
| 30 | tcgcccattca tggggcgac gcccgttcgc gtgatctgсg tggccgtatg ccaccagtgc | 1020 |
| | tgcgtcgctg ggctattgtat ggcgttgcg aggggtgtg ttccactat gacccgctgg | 1080 |
| | ccaaaccgcgt ccagtgcgtcc atcaccacgc tggccattga gtgcggactg ggcacggagt | 1140 |
| 35 | ctgctgcgg aaaactctcc atcaccctgt ccaccgtgc cctgacgttc ctgtcagagc | 1200 |
| | tgggactgtat tacctaccag acggaatatg acccgcttac cgggtgtac attccgaccg | 1260 |
| | atatacgtt cacatctgca ctgtttgtcg ccctcgatgt atcagaggag gcaatggccg | 1320 |
| 40 | ccgcgcgcg cagccgtgtg gtatggaaaa acaaacaacg caaaaacgcg gggctggata | 1380 |
| | ccctgggcat ggtgaactg atagcggaaag cctggcgat ttgcgtgag cggtttcgca | 1440 |
| | gttatcagac agagcttaag tcccgtggaa taaagcgtgc ccgtgcgcgt cgtatgcgg | 1500 |
| 45 | acagggaaacg tcaggatatt gtcaccctgg taaaacggca gctgacgcgc gaaatgcgg | 1560 |
| | aagggcgtt cactgcattat cgtgaggcgg taaaacgcga agttgagcgt cgtgtgaagg | 1620 |
| | agcgcgtat tctgtcacgt aaccgtattt acagccggct ggccacagct tccccctgaa | 1680 |
| 50 | agtgcaccc tctgaataat ccggccgtcg ccggaggctt ccgcacgtct gaagccccac | 1740 |
| | agcgcacaaa aaatcagcac cacataaaaaa aaacaacccat atcatccagc ttctgggtgca | 1800 |
| | tccggccccc cctgtttcg atacaaaaaca cgcctcacag acggggatt ttgttatcc | 1860 |
| 55 | acattaaact gcaaggact tccccataag gttacaaccg ttcatgtcat aaagcgccat | 1920 |
| | ccgccagcgt tacagggtgc aatgtatctt taaaacacct gtttatatct cctttaaact | 1980 |
| | acttaattac attcatttaa aaagaaaaacc tattactgc ctgccttgg acagacagat | 2040 |
| 60 | atgcaccc tcccgcaacg ggcggccccc taccggagcc gctttatgtt caacactcag | 2100 |
| | acacaaccac cagaaaaacc ccggtccagc gcagaactga aaccacaaag cccctccctc | 2160 |
| | ataactgaaa agccggccccc cccgggtccg aaggccggaa acagactgc ttttaattat | 2220 |
| 65 | gaatgttta actacttcat catcgctgat agtcttctcg ctggaaatgc tcaatgtacag | 2280 |
| | ctcgtaagcg gccctgacgg cccgctaaccg cgagatacg cccgacttc ggtaaaaccc | 2340 |

ES 2 295 404 T3

| | | |
|----|--|------|
| | tcgtcgggac cactccgacc ggcacagaa gctctctcat ggctgaaagc gggtatggtc | 2400 |
| 5 | tggcaggcgt gggatgggt aaggtaaat ctatcaatca gtaccggctt acgccggct | 2460 |
| | tcggcggtt tactcctgtt tcatatatga aacaacaggc caccgccttc catgccgctg | 2520 |
| | atgcggcata tcctggtaac gatactgaa ttgttatata tgtgtatata cttgttaatg | 2580 |
| | aaaaaaaatag gacaagttaa aaatttacag gcgtatgcaat gattcaaaca cgtaatcaat | 2640 |
| 10 | atcgggggtg ggcgaagaac tccagcatga gatcccccgctt ctggaggatc atccagccgg | 2700 |
| | cgtcccgaa aacgattccg aagcccaacc ttcatagaa ggccgggtg gaatcgaaat | 2760 |
| | ctcgtatgg caggttggc gtcgttggtt cggtcatttc gaaccccaga gtcccgctca | 2820 |
| 15 | gaagaactcg tcaagaaggc gatagaaggc gatgcgtgc gaatcgggag cggcgatacc | 2880 |
| | gtaaaggcagc aggaagcggt cagccatte gccgccaagc ttttagcaa tatcacgggt | 2940 |
| | agccaaacgct atgtcctgtt agccgtccgc cacacccagc cggccacagt cgatgaatcc | 3000 |
| 20 | agaaaagcgg ccattttcca ccatgatatt cggcaagcag gcatgccat gagtcacgac | 3060 |
| | gagatcctcg ccgtcggca tgcgccctt gagcctggcg aacagttcggtt ctggcgcgag | 3120 |
| | ccctgtatgc ttttgtcca gatcatcttgc atcgacaaga ccggcttcca tccgagttac | 3180 |
| 25 | tgcgtctcg atgcgtatgtt tgcgttggtt gtcgaatggg caggtagccg gatcaagcgt | 3240 |
| | atgcagccgc cgcattgtcat cagccatgtat ggatactttc tcggcaggag caaggtgaga | 3300 |
| | tgacaggaga tcctgccccg gcacttcgccc caatagcagc cagtccttc ccgtttcgt | 3360 |
| 30 | gacaacgtcg agcacagctg cgcaaggaac gcccgtcg gccagccacg atagccgcgc | 3420 |
| | tgcctcggtcc tgcaattcat tcaggacacc ggacaggtcg gtcttgacaa aaagaaccgg | 3480 |
| | gcgcctctgc gtcgacagcc ggaacacggc ggcattcagag cagccgatttgc tctgttgc | 3540 |
| 35 | ccagtcatacg ccgaatagcc tctccaccca agcggccgga gaaacctgcgt gcaatccatc | 3600 |
| | ttgttcaatc atgcgaaacg atccatcc tgcgttttttgc tctgtatcc atccccctgcgc | 3660 |
| | ccatcagatc ttggcggca agaaagccat ccagtttact ttgcagggct tcccaacctt | 3720 |
| 40 | accagagggc gccccagctg gcaattccgg ttcgtttgtt gtccataaaaa ccgcccagtc | 3780 |
| | tagctatcgcatgttcaagcc cactgcaagc tacctgtttt ctctttgcgc ttgcgttttc | 3840 |
| | ccttgcgtccat atagcccagt agctgacatt catccgggtt cagcacccgtt tctgcggact | 3900 |
| 45 | ggctttctac gtgttccgtt tcccttagca gcccggcgc cctgagtgcgt tgccggcagcg | 3960 |
| | tgaagctaca tatatgtatcc cggggcaat cgctgaatat tccctttgtc tccgaccatc | 4020 |
| | aggcacctga gtcgtgtt tttcgatcc attcagttcg ctgcgtcac ggctctggca | 4080 |
| 50 | gtgaatgggg gtaaatggca ctacaggcgc cttttatggaa ttcatgcaag gaaactaccc | 4140 |
| | ataatacaag aaaaagccgt cacggcgtt tcagggcggtt ttatggcggg tctgtatgt | 4200 |
| | ggtgctatct gacttttgc tgcgttgcgtt ttcctgcctt ctgatccatc agtctgacca | 4260 |
| 55 | cttcggatata tccctgtaca ggtcattcag actggctaat gcacccagta aggcagcggt | 4320 |
| | atcatcaaca ggcttacccg tcttactgtc gaagacgtgc gtaacgtatg catggctcc | 4380 |

60

65

ES 2 295 404 T3

60

ES 2 295 404 T3

| | | |
|----|---|------|
| | taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt | 6480 |
| 5 | cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgcg aggtctccaa | 6540 |
| | caaagccctc ccagccccca tcgagaaaaac catctccaaa gccaaaggc agccccgaga | 6600 |
| | accacaggtg tacaccctgc ccccatcccc ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct | 6660 |
| 10 | gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg | 6720 |
| | gcagccggag aacaactaca agaccacgac tccctgtctg gactccgacg gctccttctt | 6780 |
| | cctctacagt aagtcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg | 6840 |
| 15 | ctccgtgtatg catagggtc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc | 6900 |
| | gggtaaataa tggatccgcg gaaagaagaa gaagaagaag aaagcccgaa aggaagctga | 6960 |
| | gttgctgtt gcccacccgtg agcaataact agcataaccc cttggggct ctaaacgggt | 7020 |
| 20 | cttgagggtt ttttgtctga aaggaggaac cgctttcac gctttcacg cgatataata | 7080 |
| | agtaacgcata cggtccagta atgacccatcg aactccatct ggattttgttc agaacgcgtcg | 7140 |
| | gttgcgcgcg ggcgtttttt attgggtgaga atcgcagcaa cttgtcgcgc caatcgagcc | 7200 |
| 25 | atgtcgtcgtaacgcacccccc ccattcaaga acagcaagca gcattgagaa ctttggaaatc | 7260 |
| | cagtccctct tccacctgtt gaccgg | 7285 |

<210> 28

30 <211> 7285

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Vector pAMG21-RANK-Fc

<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.

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

ES 2 295 404 T3

Thr Thr Thr 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 Cys Ala Cys Ala
 115 120 125

Gly Thr Thr Thr Ala Ala Ala Thr Cys Ala Cys Ala Thr Thr Ala Ala
 130 135 140

15 Ala Cys Gly Ala Cys Ala Gly Thr Ala Ala Thr Cys Cys Cys Gly
 145 150 155 160

20 Thr Thr Gly Ala Thr Thr Gly Thr Gly Cys Gly Cys Ala Ala
 165 170 175

25 Cys Ala Cys Ala Gly Ala Thr Cys Thr Thr Cys Gly Thr Cys Ala Cys
 180 185 190

Ala Ala Thr Thr Cys Thr Cys Ala Ala Gly Thr Cys Gly Cys Thr Gly
 195 200 205

30 Ala Thr Thr Thr Cys Ala Ala Ala Ala Ala Cys Thr Gly Thr Ala
 210 215 220

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 Cys Gly Ala Gly Ala Thr Gly
 260 265 270

45 Thr Cys Gly Cys Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala 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

Gly Ala Gly Thr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Cys Gly Gly Thr Thr Thr
 305 310 315 320

55 Gly Thr Gly Cys Gly Cys Ala Gly Ala Gly Gly Thr Ala Ala Gly Cys
 325 330 335

60 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 Cys Gly Thr Cys
 370 375 380

10 Thr Thr Ala Cys Ala Cys Ala Cys Ala Ala Gly Ala Gly Ala Thr
 385 390 395 400

Ala Ala Ala Ala Gly Thr Thr Thr Thr Gly Thr Cys Ala Ala Ala
 405 410 415

15 Ala Ala Thr Cys Cys Thr Cys Thr Gly Ala Ala Gly Gly Ala Thr Cys
 420 425 430

20 Thr Cys Ala Thr Gly Gly Thr Gly Ala Gly Thr Ala Cys Thr Gly
 435 440 445

25 Cys Gly Ala Gly Ala Gly Ala 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

30 Thr Thr Gly Ala Gly Ala Ala Ala Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Ala
 485 490 495

35 Ala Gly Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala Gly Ala
 500 505 510

40 Cys Thr Gly Gly Ala Thr Ala Thr Ala Cys Thr Ala Ala Ala Gly Thr
 515 520 525

Ala Ala Ala Gly Ala Cys Thr Thr Thr Ala Cys Thr Thr Thr Gly Thr
 530 535 540

45 Gly Gly Cys Gly Thr Ala Gly Cys Ala Thr Gly Cys Thr Ala Gly Ala
 545 550 555 560

50 Thr Thr Ala Cys Thr Gly Ala Thr Cys Gly Thr Thr Thr Ala Ala Gly
 565 570 575

55 Gly Ala Ala Thr Thr Thr Gly Thr Gly Gly Cys Thr Gly Gly Cys
 580 585 590

Cys Ala Cys Gly Cys Cys Gly Thr Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Cys
 595 600 605

60 Ala Ala Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Thr Thr Cys Thr Gly Ala
 610 615 620

ES 2 295 404 T3

625 Thr Gly Thr Gly Gly Ala Thr Thr Ala Cys Ala Gly Gly Ala Gly
 630 635 640
 5 Cys Cys Ala Gly Ala Ala Ala Gly Cys Ala Ala Ala Ala Cys
 645 650 655
 10 Cys Cys Cys Gly Ala Thr Ala Ala Thr Cys Thr Thr Cys Thr Cys
 660 665 670
 15 Ala Ala Cys 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 Cys
 690 695 700
 25 Cys Cys Ala Cys Thr Thr 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 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 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
 Thr Cys Ala Cys Cys Ala Ala Ala Cys Gly Thr Ala Thr Thr Ala Cys
 835 840 845
 Cys Gly Cys Cys Ala Gly Gly Thr Ala Ala Ala Gly Ala Ala Cys Cys
 850 855 860
 Cys Gly Ala Ala Thr Cys Cys Gly Gly Thr Gly Thr Thr Thr Ala Cys
 865 870 875 880
 65 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 Cys Thr Thr Cys
 930 935 940

15 Ala Cys Thr Thr Cys Cys Gly Thr Thr Thr Thr Gly Ala Thr Thr
 945 950 955 960

Thr Cys Gly Cys Cys Ala Thr Thr Cys Ala Thr Gly Thr Gly Gly Cys
 965 970 975

20 Gly Cys Ala Cys Gly Cys Cys Gly Thr Thr Cys Gly Cys Gly Thr
 980 985 990

25 Gly Ala Thr Cys Thr Gly Cys Gly Thr Cys Gly Cys Cys Gly Thr Ala
 995 1000 1005

30 Thr Gly Cys Cys Ala Cys Cys Ala Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys
 1010 1015 1020

Gly Thr Cys Gly Thr Cys Gly Gly Gly Cys Thr Ala Thr Thr Gly
 1025 1030 1035

35 Ala Thr Gly Cys Gly Cys Thr Cys Thr Thr Gly Cys Ala Gly Gly
 1040 1045 1050

40 Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Thr Thr Thr Cys Cys Ala Cys Thr
 1055 1060 1065

Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Gly Cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala
 1070 1075 1080

45 Ala Cys Cys Gly Cys Gly Thr Cys Cys Ala Gly Thr Gly Cys Thr
 1085 1090 1095

50 Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Gly
 1100 1105 1110

55 Cys Cys Ala Thr Thr Gly Ala Gly Thr Gly Cys Gly Gly Ala Cys
 1115 1120 1125

Thr Gly Gly Cys Gly Ala Cys Gly Gly Ala Gly Thr Cys Thr Gly
 1130 1135 1140

60 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 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

Ala Ala Cys Ala Ala Cys Gly Cys Ala Ala Ala Ala Ala Gly Cys
 1355 1360 1365

Ala Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Thr Ala Cys Cys Cys
 1370 1375 1380

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

ES 2 295 404 T3

Gly Gly Cys Gly Thr Thr Thr Gly Thr Thr Cys Gly Thr Gly
 1415 1420 1425

5 Ala Gly Cys Gly 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

Thr Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Ala
 1520 1525 1530

30 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

Ala Thr Cys Gly Thr Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Thr Ala Ala
 1580 1585 1590

45 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

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 Cys Thr Gly 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 Ala Ala
 1835 1840 1845
 60 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
 55 Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Ala Thr Ala Ala Gly Gly Thr Thr
 1880 1885 1890
 65 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

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 Ala 1940 1945 1950 | |
| 10 Ala Ala Cys Ala Cys Cys Thr Gly Thr Thr Ala Ala Thr 1955 1960 1965 | |
| 15 Cys Thr Cys Cys Thr Thr Ala Ala Ala Cys Thr Ala Cys Thr 1970 1975 1980 | |
| Thr Ala Ala Thr Thr Ala Cys Ala Thr Thr Cys Ala Thr Thr Thr 1985 1990 1995 | |
| 20 Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Ala Cys Cys Thr Ala Thr 2000 2005 2010 | |
| 25 Thr Cys Ala Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly Thr Cys Cys Thr Thr 2015 2020 2025 | |
| 30 Gly Gly Ala Cys Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Thr Ala Thr Gly 2030 2035 2040 | |
| Cys Ala Cys Cys Thr Cys Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys Ala Ala 2045 2050 2055 | |
| 35 Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Gly Cys Cys Cys Cys Thr Ala Cys 2060 2065 2070 | |
| 40 Cys Gly Gly Ala Gly Cys Cys Gly Cys Thr Thr Ala Gly Thr 2075 2080 2085 | |
| 45 Thr Ala Cys Ala Ala Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Ala Cys Ala 2090 2095 2100 | |
| Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Gly Ala Ala Ala Ala 2105 2110 2115 | |
| 50 Cys Cys Cys Cys 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 | |
| Ala Gly Cys Cys Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr Cys Ala Thr Ala 2150 2155 2160 | |
| 60 Ala Cys Thr Gly 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 Ala Ala Cys Ala Gly Ala Gly Thr Cys
 2195 2200 2205

10 Gly Cys Thr Thr Thr Ala Ala Thr Thr Ala Thr Gly Ala Ala
 2210 2215 2220

Thr Gly Thr Thr Gly Thr Ala Ala Cys Thr Ala Cys Thr Thr Cys
 2225 2230 2235

15 Ala Thr Cys Ala Thr Cys Gly Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Thr
 2240 2245 2250

20 Cys Thr Thr Cys Thr Cys Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Gly Thr
 2255 2260 2265

25 Thr Cys Thr Cys Ala Gly Thr Ala Cys Ala Cys Gly Cys Thr Cys
 2270 2275 2280

Gly Thr Ala Ala Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys
 2285 2290 2295

30 Gly Gly Cys Cys Cys Gly Cys Thr Ala Ala Cys Gly Cys Gly Gly
 2300 2305 2310

35 Ala Gly Ala Thr Ala Cys Gly Cys Cys Cys Cys Gly Ala Cys Thr
 2315 2320 2325

40 Thr Cys Gly Gly Gly Thr Ala Ala Ala Cys Cys Cys Thr Cys Gly
 2330 2335 2340

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

Gly Cys Gly Gly Gly Thr Ala Thr Gly Gly Thr Cys Thr Gly Gly
 2390 2395 2400

55 Cys Ala Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Gly Ala Thr Gly Gly
 2405 2410 2415

60 Gly Thr Ala Ala Gly Gly Thr Gly Ala Ala Ala Thr Cys Thr Ala
 2420 2425 2430

ES 2 295 404 T3

1 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 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 Ala Thr Thr Ala Cys 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 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

20 Thr Gly Gly Ala Ala Thr Cys Gly Ala Ala Ala Thr Cys Thr Cys
 2750 2755 2760

25 Gly Thr Gly Ala Thr Gly Gly Cys Ala Gly Gly Thr Thr Gly Gly
 2765 2770 2775

30 Gly Cys Gly Thr Cys Gly Cys Thr Thr Gly Gly Thr Cys Gly Gly
 2780 2785 2790

35 Thr Cys Ala Thr Thr Thr Cys Gly Ala Ala Cys Cys Cys Cys Ala
 2795 2800 2805

40 Gly Ala Gly Thr Cys Cys Cys Gly Cys Thr Cys Ala Gly Ala Ala
 2810 2815 2820

45 Gly Ala Ala Cys Thr Cys Gly Thr Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly
 2825 2830 2835

50 Gly Cys Gly Ala Thr Ala Gly Ala Ala Gly Gly Cys Gly Ala Thr
 2840 2845 2850

55 Gly Cys Gly Cys Thr Gly Cys Gly Ala Ala Thr Cys Gly Gly Gly
 2855 2860 2865

60 Ala Gly Cys Gly Cys Gly Ala Thr Ala Cys Cys Gly Thr Ala
 2870 2875 2880

Ala Ala Gly Cys Ala Cys Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Cys Gly
 2885 2890 2895

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 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

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 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 Thr Cys
 3125 3130 3135

65 Cys Ala Gly Ala Thr Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys
 3140 3145 3150

Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Cys Cys Gly Gly Cys Thr Thr Cys
 3155 3160 3165

Cys Ala Thr Cys Cys Gly Ala Gly Thr Ala Cys Gly Thr Gly Cys
 3170 3175 3180

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 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

20 Ala Thr Cys Ala Gly Cys Cys Ala Thr Gly Ala Thr Gly Gly Ala
 3260 3265 3270

25 Thr Ala Cys Thr Thr Thr Cys Thr Cys Gly Gly Cys Ala Gly Gly
 3275 3280 3285

30 Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Ala Gly Ala Thr Gly Ala
 3290 3295 3300

35 Cys Ala Gly Gly Ala Gly Ala Thr Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys
 3305 3310 3315

40 Cys Gly Gly Cys Ala Cys Thr Thr Cys Gly Cys Cys Cys Ala Ala
 3320 3325 3330

45 Thr Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly Thr Cys Cys Cys Thr
 3335 3340 3345

50 Thr Cys Cys Cys Gly Cys Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Ala Cys
 3350 3355 3360

55 Ala Ala Cys Gly Thr Cys Gly Ala Gly Cys Ala Cys Ala Gly Cys
 3365 3370 3375

60 Thr Gly Cys Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Ala Cys Gly Cys Cys
 3380 3385 3390

65 Cys Gly Thr Cys Gly Thr Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys Cys Ala
 3395 3400 3405

Cys Gly Ala Thr Ala Gly Cys Cys Gly 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

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

20 Ala Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Gly Ala Thr
 3515 3520 3525

25 Thr Gly Thr Cys Thr Gly Thr Thr Gly Thr Gly Cys Cys Ala
 3530 3535 3540

30 Gly Thr Cys Ala Thr Ala Gly Cys Cys Gly Ala Ala Thr Ala Gly
 3545 3550 3555

35 Cys Cys Thr Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Cys Ala Ala Gly Cys
 3560 3565 3570

40 Gly Gly Cys Cys Gly Gly Ala Gly Ala Ala Cys Cys Thr Gly Cys
 3575 3580 3585

45 Gly Thr Gly Cys Ala Ala Thr Cys Cys Cys Ala Thr Cys Thr Thr Gly
 3590 3595 3600

50 Thr Thr Cys Ala Ala Thr Cys Ala Thr Gly Cys Gly Ala Ala Ala
 3605 3610 3615

55 Cys Gly Ala Thr Cys Cys Thr Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Thr
 3620 3625 3630

60 Cys Thr Cys Thr Thr Gly Ala Thr Cys Thr Gly Ala Thr Cys Thr
 3635 3640 3645

Thr Gly Ala Thr Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Gly Cys Cys Ala
 3650 3655 3660

65 Thr Cys Ala Gly Ala Ala Thr Cys Cys Thr Thr Gly Gly Cys Gly Gly
 3665 3670 3675

Cys Ala Ala Gly Ala Ala Ala Gly Cys Cys Ala Thr Cys Cys Ala
 3680 3685 3690

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 Ala Ala Cys Cys Thr Thr Ala Cys Cys
 3710 3715 3720

5 Ala Gly Ala 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 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 Thr Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Gly
 3875 3880 3885

60 Thr Thr Thr Cys Thr Ala Cys Gly Thr Gly Thr Thr Cys Cys Gly
 3890 3895 3900

65 Cys Thr Thr Cys Cys Thr Thr Thr Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys
 3920 3925 3930

Cys Thr Thr Gly Cys Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Thr Gly
 3935 3940 3945

Cys Thr Thr Gly Cys Gly Cys 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 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 Ala Thr Cys Ala Gly Gly
 4010 4015 4020

20 Cys Ala Cys Cys Thr Gly Ala Gly Thr Cys Gly Cys Thr Gly Thr
 4025 4030 4035

25 Cys Thr Thr Thr Thr Cys Gly Thr Gly Ala Cys Ala Thr Thr
 4040 4045 4050

30 Cys Ala Gly Thr Thr Cys Gly Cys Thr Gly Cys Gly Cys Thr Cys
 4055 4060 4065

35 Ala Cys Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly
 4070 4075 4080

40 Ala Ala Thr Gly Gly Gly Gly Thr Ala Ala Ala Thr Gly Gly
 4085 4090 4095

45 Cys Ala Cys Thr Ala Cys Ala Gly Gly Cys Gly Cys Cys Thr Thr
 4100 4105 4110

50 Thr Thr Ala Thr Gly Gly Ala Thr Thr Cys Ala Thr Gly Cys Ala
 4115 4120 4125

55 Ala Gly Gly Ala Ala Ala Cys Thr Ala Cys Cys Cys Ala Thr Ala
 4130 4135 4140

60 Ala Thr Ala Cys Ala Ala Gly Ala Ala Ala Ala Gly Cys Cys Cys
 4145 4150 4155

65 Gly Thr Cys Ala Cys Gly Gly Gly Cys Thr Thr Cys Thr Cys Ala
 4160 4165 4170

70 Gly Gly Gly Cys Gly Thr Thr Thr Thr Ala Thr Gly Gly Cys Gly
 4175 4180 4185

75 Gly Gly Thr Cys Thr Gly Cys Thr Ala Thr Gly Thr Gly Gly Thr
 4190 4195 4200

80 Gly Cys Thr Ala Thr Cys Thr Gly Ala Cys Thr Thr Thr Thr Thr
 4205 4210 4215

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 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

Ala Gly Thr Cys Gly Ala Ala Ala Gly Ala Cys Thr Gly Gly Gly
 4430 4435 4440

Cys Cys Thr Thr Thr Cys Gly Thr Thr Thr Thr Ala Thr Cys Thr
 4445 4450 4455

65 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

20 Cys Cys Gly Gly Ala Gly Gly Gly Thr Gly Gly Cys Gly Gly Gly
 4535 4540 4545

25 Cys Ala Gly Gly Ala Cys Gly Cys Cys Cys Gly Cys Cys Ala Thr
 4550 4555 4560

30 Ala Ala Ala Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Thr Cys
 4565 4570 4575

35 Ala Ala Ala Thr Thr Ala Ala Gly Cys Ala Gly Ala Gly Gly
 4580 4585 4590

40 Cys Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Ala Cys Gly Gly Ala Thr Gly
 4595 4600 4605

45 Gly Cys Cys Thr Thr Thr Thr Gly Cys Gly Thr Thr Thr Cys
 4610 4615 4620

50 Thr Ala Cys Ala Ala Ala Cys Thr Cys Thr Thr Thr Gly Thr
 4625 4630 4635

55 Thr Thr Ala Thr Thr Thr Thr Cys Thr Ala Ala Ala Thr Ala
 4640 4645 4650

60 Cys Ala Thr Thr Cys Ala Ala Ala Thr Ala Thr Gly Gly Cys Ala Ala Thr
 4655 4660 4665

65 Gly Thr Cys Gly Thr Ala Cys Thr Thr Ala Ala Cys Thr Thr Thr
 4670 4675 4680

70 Thr Ala Ala Ala Gly Thr Ala Thr Gly Gly Gly Cys Ala Ala Thr
 4685 4690 4695

75 Cys Ala Ala Thr Thr Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Thr Thr Ala
 4700 4705 4710

80 Ala Ala Ala Thr Thr Gly Cys Thr Thr Thr Ala Gly Ala Ala Ala
 4715 4720 4725

ES 2 295 404 T3

4730 Thr Ala Cys Thr Thr Gly Gly Cys Ala Gly Cys Gly Gly Thr
 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 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 Cys Cys Thr Thr Cys Gly Cys Ala Thr Gly
 4835 4840 4845
 30 Cys Cys Cys Ala Cys Gly Cys Thr Ala Ala Ala Cys Ala Thr Thr
 4850 4855 4860
 40 Cys Thr Thr Thr Thr Cys Thr Cys Thr Thr Thr Gly Gly
 4865 4870 4875
 45 Thr Thr Ala Ala Ala Thr Cys Gly Thr Thr Gly Thr Thr Gly
 4880 4885 4890
 45 Ala Thr Thr Thr Ala Thr Thr Ala Thr Thr Thr Gly Cys Thr Ala
 4895 4900 4905
 50 Thr Ala 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
 60 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 Thr Ala Gly Thr Thr Gly Thr
 4985 4990 4995

5 Cys Thr Thr Thr Cys Thr Cys Thr Gly Ala Ala Thr Gly Thr Gly
 5000 5005 5010

10 Cys Ala Ala Ala Ala Cys Thr Ala Ala Gly Cys Ala Thr Thr Cys
 5015 5020 5025

15 Cys Gly Ala Ala Gly Cys Cys Ala Thr Thr Ala Thr Thr Ala Gly
 5030 5035 5040

20 Cys Ala Gly Thr Ala Thr Gly Ala Ala Thr Ala Gly Gly Gly Ala
 5045 5050 5055

25 Ala Ala Cys Thr Ala Ala Ala Cys Cys Cys Ala Gly Thr Gly Ala
 5060 5065 5070

30 Thr Ala Ala Gly Ala Cys Cys Thr Gly Ala Thr Gly Ala Thr Thr
 5075 5080 5085

35 Thr Cys Gly Cys Thr Thr Cys Thr Thr Thr Ala Ala Thr Thr Ala
 5090 5095 5100

40 Cys Ala Thr Thr Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Thr Thr Thr
 5105 5110 5115

45 Thr Ala Thr Thr Thr Ala Cys Ala Gly Cys Ala Thr Thr Gly Thr
 5120 5125 5130

50 Thr Thr Thr Cys Ala Ala Ala Thr Ala Thr Ala Thr Thr Cys Cys
 5135 5140 5145

55 Ala Ala Thr Thr Ala Ala Thr Cys Gly Gly Thr Gly Ala Ala Thr
 5150 5155 5160

60 Gly Ala Thr Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr Ala Gly Ala Ala Thr
 5165 5170 5175

65 Ala Ala Thr Cys Thr Ala Cys Thr Ala Thr Ala Gly Gly Ala Thr
 5180 5185 5190

70 Cys Ala Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr Thr Ala Ala Ala Thr
 5195 5200 5205

75 Thr Ala Gly Cys Gly Thr Cys Ala Thr Cys Ala Thr Ala Ala Thr
 5210 5215 5220

80 Ala Thr Thr Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala Thr Thr Thr Thr
 5225 5230 5235

ES 2 295 404 T3

5 Thr Ala Gly Gly Gly Thr Ala Ala Thr Thr Ala Thr Cys Cys Ala
5240 5245 5250

10 Gly Ala Ala Thr Thr Gly Ala Ala Ala Thr Ala Thr Cys Ala Gly
5255 5260 5265

15 Ala Thr Thr Thr Ala Ala Cys Cys Ala Thr Ala Gly Ala Ala Thr
5270 5275 5280

20 Gly Ala Gly Gly Ala Thr Ala Ala Ala Thr Gly Ala Thr Cys Gly
5285 5290 5295

25 Cys Gly Ala Gly Thr Ala Ala Ala Thr Ala Ala Thr Ala Thr Thr
5300 5305 5310

30 Cys Ala Cys Ala Ala Thr Gly Thr Ala Cys Cys Ala Thr Thr Thr
5315 5320 5325

35 Thr Ala Gly Thr Cys Ala Thr Ala Thr Cys Ala Gly Ala Thr Ala
5330 5335 5340

40 Ala Gly Cys Ala Thr Thr Gly Ala Thr Thr Ala Ala Thr Ala Thr
5345 5350 5355

45 Cys Ala Thr Thr Ala Thr Thr Gly Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys
5360 5365 5370

50 Ala Gly Gly Cys Thr Thr Thr Ala Ala Thr Thr Thr Ala Thr
5375 5380 5385

55 Thr Ala Ala Thr Thr Ala Thr Thr Cys Thr Gly Thr Ala Ala Gly
5390 5395 5400

60 Thr Gly Thr Cys Gly Thr Cys Gly Gly Cys Ala Thr Thr Thr Ala
5405 5410 5415

65 Thr Gly Thr Cys Thr Thr Thr Cys Ala Thr Ala Cys Cys Cys Ala
5420 5425 5430

70 Thr Cys Thr Cys Thr Thr Thr Ala Thr Cys Cys Thr Thr Ala Cys
5435 5440 5445

75 Cys Thr Ala Thr Thr Gly Thr Thr Thr Gly Thr Cys Gly Cys Ala
5450 5455 5460

80 Ala Gly Thr Thr Thr Thr Gly Cys Gly Thr Gly Thr Ala Thr
5465 5470 5475

85 Ala Thr Ala Thr Cys Ala Thr Thr Ala Ala Ala Cys Gly Gly
5480 5485 5490

ES 2 295 404 T3

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

Gly Cys Thr Gly Cys Ala Thr Ala Ala Ala Gly Thr Thr Thr Gly
 5855 5860 5865

35 Thr Gly Ala Thr Ala Cys Ala Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys
 5870 5875 5880

Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Thr Gly Gly Thr
 5885 5890 5895

40 Cys Gly Cys Cys Gly Gly Cys Ala Ala Cys Ala Gly Thr Ala Cys
 5900 5905 5910

Gly Ala Cys Cys Cys Cys Cys Cys Gly Gly Cys Gly Cys Thr Gly
 5915 5920 5925

45 Cys Gly Cys Gly Thr Gly Cys Ala Cys Gly Gly Cys Thr Gly Gly
 5930 5935 5940

50 Gly Thr Ala Cys Cys Ala Cys Thr Gly Gly Ala Gly Cys Cys Ala
 5945 5950 5955

55 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

60 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

20 Cys Thr Ala Cys Thr Thr Cys Thr Cys Thr Gly Ala Thr Gly Cys
 6065 6070 6075

25 Cys Thr Thr Thr Cys Cys Thr Cys Cys Ala Cys Gly Gly Ala
 6080 6085 6090

30 Cys Ala Ala Ala Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly
 6095 6100 6105

35 Gly Ala Cys Cys Ala Ala Cys Thr Gly Thr Ala Cys Cys Thr Thr
 6110 6115 6120

40 Cys Cys Thr Thr Gly Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Thr
 6125 6130 6135

45 Ala Gly Ala Ala Cys Ala Thr Cys Ala Thr Gly Gly Ala Cys
 6140 6145 6150

50 Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Thr Cys Cys Gly Ala Thr Gly Thr
 6155 6160 6165

55 Gly Gly Thr Thr Thr Gly Cys Ala Gly Thr Thr Cys Thr Thr Cys
 6170 6175 6180

60 Thr Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Thr Ala Gly Ala Ala Ala
 6185 6190 6195

65 Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Cys
 6200 6205 6210

Cys Cys Ala Thr Gly 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

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 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

20 Cys Ala Thr Gly Ala Thr Cys Thr Cys Cys Cys Gly Gly Ala Cys
 6320 6325 6330

25 Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Thr Cys Ala Cys Ala Thr Gly
 6335 6340 6345

30 Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Ala Cys Gly Thr
 6350 6355 6360

35 Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Gly Ala Ala Gly Ala Cys Cys Cys
 6365 6370 6375

40 Thr Gly Ala Gly Gly Thr Cys Ala Ala Gly Thr Thr Cys Ala Ala
 6380 6385 6390

45 Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys Gly Gly
 6395 6400 6405

50 Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Thr Ala Ala
 6410 6415 6420

55 Thr Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Cys Ala Ala Ala Gly Cys Cys
 6425 6430 6435

60 Gly Cys Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Ala
 6440 6445 6450

65 Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Ala Cys Gly Thr Ala Cys Cys Gly
 6455 6460 6465

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

65 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 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 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

70 Gly Cys Cys Gly Gly Ala Gly Ala Ala Cys Ala Ala Cys Thr Ala
 6725 6730 6735

75 Cys Ala Ala Gly Ala Cys Cys Ala Cys Gly Cys Cys Thr Cys Cys
 6740 6745 6750

80 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 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

Thr Gly Ala Gly Cys Ala Ala Thr Ala Ala Cys Thr Ala Gly Cys
 6980 6985 6990

Ala Thr Ala Ala Cys Cys Cys Cys Thr Thr Gly Gly Gly Gly Cys
 6995 7000 7005

7010 Cys Thr Cys Thr Ala Ala Ala Cys Gly Gly Gly Thr Cys Thr Thr
 7015 7020

ES 2 295 404 T3

Gly Ala Gly Gly Gly Thr Thr Thr Thr Thr Thr 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 Cys Ala
 7055 7060 7065

15 Cys Gly Cys Gly Gly Ala Thr Ala Ala Ala Thr Ala Ala Gly Thr
 7070 7075 7080

20 Ala Ala Cys Gly Ala Thr Cys Cys Gly Gly Thr Cys Cys Ala Gly
 7085 7090 7095

25 Thr Ala Ala Thr Gly Ala Cys Cys Thr Cys Ala Gly Ala Ala Cys
 7100 7105 7110

30 Thr Cys Cys Ala Thr Cys Thr Gly Gly Ala Thr Thr Gly Thr
 7115 7120 7125

35 Thr Cys Ala Gly Ala Ala Cys Gly Cys Thr Cys Gly Gly Thr Thr
 7130 7135 7140

40 Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Gly Gly Cys Gly Thr Thr Thr Thr
 7145 7150 7155

45 Thr Thr Ala Thr Thr Gly Gly Thr Gly Ala Gly Ala Ala Thr Cys
 7160 7165 7170

50 Gly Cys Ala Gly Cys Ala Ala Cys Thr Thr Gly Thr Cys Gly Cys
 7175 7180 7185

55 Gly Cys Cys Ala Ala Thr Cys Gly Ala Gly Cys Cys Ala Thr Gly
 7190 7195 7200

60 Cys Cys Cys Ala Thr Thr Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala
 7220 7225 7230

65 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

Thr Cys Cys Cys Thr Cys Thr Thr Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly
 7265 7270 7275

Cys Thr Gly Ala Cys Cys Gly
 7280 7285

<210> 29

<211> 14

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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

<210> 41
<211> 8
<212> ADN
5 <213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Conectores de poliglicina

<220>
<221> característica_misc
15 <222> (4)..(4)
<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 | |

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
Dominio Fc unido en la posición 1 al N-terminal

30

<400> 45

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 35 | 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

<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)

65 <223> Xaa = un enlace peptídico

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

10 Pro Leu Xaa Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp
 20 25 30

15 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

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

 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

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

30 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 |

35 Thr Ser Ser

40

<210> 50

<211> 36

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Enlace peptídico

50

<220>

<221> característica_misc

<222> (36)..(36)

55 <223> Xaa = un enlace peptídico
Dominio Fc unido en la posición 36 al C-terminal

<220>

60 <221> característica_misc

<222> (18)..(18)

<223> Xaa = un enlace peptídico

65

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> carattere

<zzz>(1)..(1)

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

1400s 53

30 Xaa Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys
 1 5 10 15 19

35 His Gly Leu

<210> 54

<211> 38

40 <212> PBT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Enlace peptídico

<220>

50 <221> característica_misc

<222> (19)..(19)

<223> Xaa = un enlace peptídico

55 <220>

<221> característica_misc

<222> (38)..(38)

<223> Xaa = un enlace peptídico
60 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

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
40 1 5 10 15

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

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
 60 1 5 10 15
 65 Gly Ser
 <220> 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

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

Trp Met

<220> 67

<211> 18

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 67

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | 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

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

Gln Asn

<220> 69

ES 2 295 404 T3

<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
5
<220>
<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
<220>
25 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
<400> 70
Gly Gln Met Gly Trp Arg Trp Asp Pro Leu Thr Lys Met Trp Leu Gly
30 1 5 10 15
Thr Ser
35 <210> 71
<211> 62
<212> ADN
40 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótidos
45 <400> 71
tatgccccgt acttgtttcc cggtcccggt ggaatgcact cacgctgggt gaggcggtgg 60
gg 62
50 <210> 72
<211> 64
<212> ADN
55 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótidos
60 <400> 72
tcgaccccac cgcctcctgg agcgtgagtg cattccacg 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 gcttgtggc cgccccgtg ggaatgttc aaagaaggtg gaggcggtgg | 60 |
| | gg | 63 |
| 15 | <210> | 74 |
| | <211> | 64 |
| | <212> | ADN |
| 20 | <213> | Secuencia artificial |
| | <220> | |
| | <223> | Oligonucleótidos |
| 25 | <400> | 74 |
| | tcgaccccac cgcctccacc ttgttgaaa cattcccacg ggaacggcca acaagcaccc | 60 |
| | caca | 64 |
| | <210> | 75 |
| | <211> | 62 |
| 35 | <212> | ADN |
| | <213> | Secuencia artificial |
| | <220> | |
| 40 | <223> | Oligonucleótidos |
| | <400> | 75 |
| | tatggttccg ttctgtgacc tgctgactaa acactgttgc gaagctgggtg gaggcggtgg | 60 |
| 45 | gg | 62 |
| | <210> | 76 |
| | <211> | 64 |
| 50 | <212> | ADN |
| | <213> | Secuencia artificial |
| | <220> | |
| 55 | <223> | Oligonucleótidos |
| | <400> | 76 |
| | tcgaccccac cgcctccacc agcttcgaaa cagtgttag tcagcaggc acagaacgga | 60 |
| 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 cgttgtaaat acaaatggga cgttctgact aaacagtgtt tccaccacgg | 60 |
| | tggaggcggt gggg | 74 |

10 <210> 78

<211> 76

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótidos

20 <400> 78

| | | |
|--|---|----|
| | tcgaccccac cgctccacc gtggtgaaa cactgttag tcagaacgtc ccattgtat | 60 |
| | ttacaacgag aaccca | 76 |

25 <210> 79

<211> 74

<212> ADN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótidos

35 <400> 79

| | | |
|--|--|----|
| | tatgctgccg gggtgtaaat gggacctgct gatcaaacag tgggttgtg acccgctggg | 60 |
| | tggaggcggt gggg | 74 |

40 <210> 80

<211> 76

<212> ADN

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótidos

50 <400> 80

| | | |
|--|---|----|
| | tcgaccccac cgctccacc cagcgggtca caaacccact gtttgcgtc caggtcccat | 60 |
| | ttacaaccccg gcagca | 76 |

55 <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 gacgtttcta cttcttcgg | 60 |
| 5 | tggaggcggt gggg | 74 |
| | <210> 82 | |
| | <211> 76 | |
| 10 | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| | <220> | |
| 15 | <223> Oligonucleótidos | |
| | <400> 82 | |
| 20 | tcgaccccac cgccctccacc 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 ttcatctgtt ctaacctggg | 60 |
| | tggaggcggt gggg | 74 |
| 40 | <210> 84 | |
| | <211> 74 | |
| | <212> ADN | |
| 45 | <213> Secuencia artificial | |
| | <220> | |
| 50 | <223> Oligonucleótidos | |
| | <400> 84 | |
| 55 | tcgaccccac cgccctccacc caggttagaa 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 gaatgggtgc agttcaacgg | 60 |
| 5 | tggaggcggt gggg | 74 |
| | | |
| | <210> 86 | |
| 10 | <211> 76 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| 15 | <220> | |
| | <223> Oligonucleótidos | |
| | | |
| | <400> 86 | |
| 20 | tcgaccccac cgctccacc gttgaactga caccattctt tgtaagtcag ttcgctgtat | 60 |
| | ttacagttca ggtcca | 76 |
| | | |
| 25 | <210> 87 | |
| | <211> 74 | |
| | <212> ADN | |
| 30 | <213> Secuencia artificial | |
| | <220> | |
| | <223> Oligonucleótidos | |
| 35 | <400> 87 | |
| | tatgttccac gactgtaaat acgaccgtct gactcgtag atggttgtc acggctggg | 60 |
| 40 | tggaggcggt gggg | 74 |
| | | |
| | <210> 88 | |
| | <211> 76 | |
| 45 | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| | <220> | |
| 50 | <223> Oligonucleótidos | |
| | | |
| | <400> 88 | |
| 55 | tcgaccccac cgctccacc cagaccgtga caaaccatct gacgagttag caggtcgat | 60 |
| | ttacagtctt ggaaca | 76 |
| | | |
| | <210> 89 | |
| 60 | <211> 74 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| 65 | <220> | |
| | <223> Oligonucleótidos | |

ES 2 295 404 T3

| | | |
|-------|--|----|
| <400> | 89 | |
| | tatgcgtaac cactgttct 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 | tcgaccccac cgccctccacc cggagacgga cagatgtcct gttcagcag gtggtcccag | 60 |
| | aaacagtggt tacgca | 76 |
| | | |
| 25 | <210> 91 | |
| | <211> 74 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| 30 | <220> | |
| | <223> Oligonucleótidos | |
| 35 | <400> | 91 |
| | tatggctaac cagtgttggt gggactctct gctaaaaaaa aacgtttgt aattcttcgg | 60 |
| | tggaggcggt gggg | 74 |
| 40 | <210> 92 | |
| | <211> 76 | |
| 45 | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| | | |
| <220> | | |
| 50 | <223> Oligonucleótidos | |
| | | |
| <400> | 92 | |
| 55 | tcgaccccac cgccctccacc gaagaattca caaacgttt tttcagcag agagtcccac | 60 |
| | caacactggtagcca | 76 |
| | | |
| <210> | 93 | |
| 60 | <211> 74 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| 65 | <220> | |
| | <223> Oligonucleótidos | |

ES 2 295 404 T3

| | | |
|----------|--|-----|
| <400> 93 | | |
| | tatgttccac gactgcaa at gggacctgct gaccaaac ag tgggttgcc acggtctggg | 60 |
| 5 | tggaggcggt gggg | 74 |
| | | |
| | <210> 94 | |
| 10 | <211> 76 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| 15 | <220> | |
| | <223> Oligonucleótidos | |
| | | |
| | <400> 94 | |
| 20 | tcgaccccac cgccctccacc cagaccgtgg caaaccact gttggtcag caggtcccat | 60 |
| | ttgcagtcgt ggaaca | 76 |
| | | |
| 25 | <210> 95 | |
| | <211> 141 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| 30 | <220> | |
| | <223> Vector pAMG21-RANK-Fc | |
| 35 | <400> 95 | |
| | ctaattccgc tctcacctac caaacaatgc ccccdtgcaa aaaataaaatt catataaaaa | 60 |
| 40 | acatacagat aaccatctgc ggtgataaat tatctctggc ggtgtgaca taaataccac | 120 |
| | tggcggtgat actgagcaca t | 141 |
| | | |
| 45 | <210> 96 | |
| | <211> 55 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| 50 | <220> | |
| | <223> Vector pAMG21-RANK-Fc | |
| 55 | <400> 96 | |
| | cgatttgatt ctagaaggag gaataacata tggtaacgc gttgaaattc ggtac | 55 |
| | | |
| 60 | <210> 97 | |
| | <211> 1546 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| 65 | <220> | |
| | <223> pAMG21 | |

ES 2 295 404 T3

<400> 97

| | | |
|----|--|----------------------------|
| 5 | gcgttaacgta tgcatggtct ccccatgcga gagtagggaa ctgccaggca tcaaataaaa cgaaaggctc agtcgaaaaga ctgggccttt cgtttatct gttgttgtc ggtgaacgct | 60 120 |
| 10 | ctcctgagta ggacaaatcc gccgggagcg gattgaacg ttgcgaagca acggcccgga gggtggcggg caggacgccc gccataaact gccaggcatc aaattaagca gaaggccatc ctgacggatg gccttttgc gtttctacaa actctttgt ttattttct aaatacatcc aaatatggac gtgtactta acttttaaag tatggcaat caattgctcc tgtaaaaatt | 180 240 300 360 |
| 15 | gctttagaaa tacttggca gcgggttgcgtt gtattgagtt tcatttgcgc attggttaaa tggaaagtga ccgtgcgcctt actacagcct aatattttg aaatatccca agagctttt ccttcgcatt cccacgctaa acattcttt tctctttgg taaaatcggtt gtttattta ttatggcta tatattttt tcgataatta tcaactagag aaggaacaat taatggatg | 420 480 540 600 |
| 20 | ttcatacacg catgtaaaaa taaactatct atatagttgtt ctttctctga atgtgcaaaa ctaagcattc cgaagccattt attacagta tgaataggaa aactaaaccc agtgataaga cctgtatgtt tcgcttctttt aattacattt ggagatttttt tatttacagc attgtttca aatatattcc aattaatcggtt gaaatgattt gagttagaat aatctactat aggatcatat | 660 720 780 840 |
| 25 | tttatttaat tagcgtcatc ataatattgc ctccattttt tagggtaatt atccagaatt gaaatatcgatcc atttaaccat agaatgagga taaatgatcg cgagtaata atattcacaa tgtaccattt tagtcatatc agataagcat tgattaatat cattattgtt tctacaggct ttaattttat taattttctt gtaagtgtcg tcggcattta tgccttcattt acccatctct | 900 960 1020 1080 |
| 30 | ttatccttac ctattgtttt tcgcaagttt tgctgtttat atatcattaa aacggtata gattgacatt tgattctaat aaattggatt tttgtcacac tattatatcg cttgaaatac aattgtttaa cataagtacc tgtaggatcg tacaggtttt cgcaagaaaa tggtttggta | 1140 1200 1260 |
| 35 | tagtcgatta atcgatttga ttctagattt gtttaacta attaaaggag gaataacata tggtaacgc gttggaaattt gagctcaacta gtttcgaccc gcagggtacc atggaaagctt actcgaggat ccgcggaaag aagaagaaga agaagaaagc cggaaaggaa gctgagttgg | 1320 1380 1440 |
| 40 | ctgctgccac cgctgagcaa taactagcat aacccttgg ggcctctaaa cgggtcttga ggggttttt gctgaaagga ggaacccgctc ttacgctct tcacgc | 1500 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 | ttattttgt gccccgcac cattatcacc gccagaggta aactagtcaa cacgcacggt | 60 |
| | gttagatatt tatccctgc ggtgatagat tgagcacatc gatttgattc tagaaggagg | 120 |
| | gataatatat gagcacaaaa aagaaaccat taacacaaga gcagctttag gacgcacgtc | 180 |
| 10 | gccttaaagc aatttatgaa aaaaagaaaa atgaacttgg cttatcccag gaatctgtcg | 240 |
| | cagacaagat ggggatgggg cagtcaggcg ttggtgctt attaatggc atcaatgcat | 300 |
| | taaatgctt taacgccca ttgcttacaa aaattctcaa agtttagcgtt gaagaattta | 360 |
| 15 | gcccttaat cgccagagaa tctacgagat gtatgaagcg gtttagtatgc agccgtcact | 420 |
| | tagaagttag tatgagtacc ctgtttttc tcatgttca gcaaggatgt ttcaccta | 480 |
| | gcttagaacc ttaccaaag gtgatgcgga gagatggta agcacaacca aaaaagccag | 540 |
| 20 | tgattctgca ttctggctt aggttgaagg taattccatg accgcaccaa caggctccaa | 600 |
| | gccttgcctt cctgacggaa tgttaattct cgttgcacct gacggcgtg ttgagccagg | 660 |
| | tgatttctgc atagccagac ttgggggtga tgagtttacc ttcaagaaac tgatcaggga | 720 |
| 25 | tagcggtcag gtgttttac aaccactaaa cccacagtag ccaatgatcc catgaatga | 780 |
| | gagttgttcc gttgtgggg aagttatcgc tagtcagtgg cctgaagaga cgtttggctg | 840 |
| | atagactagt ggatccacta gtgttctgc cc | 872 |

30

<210> 99

<211> 1197

<212> ADN

35

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> GM221

<400> 99

45

| | | |
|----|--|-----|
| | ggcgaaaacc gacgtccatc gaatggtgca aaacctttcg cggtatggca tgatagcgcc | 60 |
| | cggaagagag tcaattcagg gtgggtgaatg tgaaaccagt aacgttatac gatgtcgca | 120 |
| | agtatgccgg tgcctttat cagaccgtt cccgcgttgtt gaaccaggcc agccacgttt | 180 |
| 50 | ctgcgaaaac gcggaaaaaa gtcgaagcg cgatggcgga gctgaattac attcccaacc | 240 |
| | gcgtggcaca acaactggcg ggcaaacagt cgctcctgtat tggcgttgcc acctccagtc | 300 |
| | tggccctgca cgcgcgtcg caaattgtcg cggcgattaa atctcgcc gatcaactgg | 360 |
| 55 | gtgccagcgt ggtgggtcg atggtagaac gaagcggcgt cgaaggctgt aaagcggcg | 420 |
| | tgcacaatct tctcgccaa cgcgtcagtgg ggcgtatcat taactatccg ctggatgacc | 480 |
| | aggatgcgtt tgctgtggaa gctgcctgca ctaatgttcc ggcgttattt cttgatgtct | 540 |
| 60 | ctgaccagac acccatcaac agtattatcc tctcccatga agacggtagc cgactggcg | 600 |

65

ES 2 295 404 T3

| | | |
|----|--|------|
| | tggagcatct ggtcgattg ggtcaccagc aaatcgcgct gtttagcgggc ccattaagtt | 660 |
| | ctgtctcgcc ggcgtctgcgt ctggctggct ggcataaaata tctcaactcgc aatcaaattc | 720 |
| 5 | agccgatagc ggaacggaa ggcgactgga gtgccatgtc cggtttcaa caaaccatgc | 780 |
| | aaatgctgaa tgaggcato gttcccactg cgatgctggt tgccaacgat cagatggcgc | 840 |
| 10 | tgggcgcaat ggcgcattt accgagtccg ggctgcgcgt tggtgcggat atctcggtag | 900 |
| | tgggatacga cgataccgaa gacagctcat gtttatatccc gccgttaacc accatcaaac | 960 |
| | aggatttccg cctgctgggg caaaccagcg tggaccgctt gctgcaactc ttcaggggcc | 1020 |
| 15 | aggcggtgaa gggcaatcag ctgttgcccg ttcactggt gaaaagaaaa accaccctgg | 1080 |
| | cgcacaatac gcaaaccgco ttcaccgcg cgttggccga ttcatatg cagctggcac | 1140 |
| | gacaggtttc 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)

35 <223> Xaa (posición 1, 2, 3, 13, 14) están cada uno independientemente ausentes o son restos aminoácidos;

<220>

<221> característica_misc

40 <222> (6)..(6)

<223> Xaa (posición 6) es un resto aminoácido; Xaa (posición 9) en un resto básico o hidrófobo;

<220>

45 <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)

10 <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

25 <211> 14

<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)

45 <223> Xaa (posición 6, 7) es un resto hidrófobo;

<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

60 <211> 14

<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;

<220>
20 <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
30 <211> 18
<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)
50 <223> Xaa (posición 5, 7, 14, 16) es un resto aminoácido;

<220>
55 <221> característica_misc
<222> (10)..(10)
<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 | 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

50 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> Modulador de TALL-1

60 <220>

<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

<223> Xaa (posición 5) es W, Y o F (prefiriéndose W);
5 <220>
<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)
20 <223> Xaa (posición 10) es K, R o H (prefiriéndose K);

<220>
25 <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);

30 <220>
<221> característica_misc
<222> (13)..(13)
<223> Xaa (posición 13) es C, un resto hidrófobo neutro, o está ausente (prefiriéndose V);
35
<220>
<221> característica_misc
<222> (14)..(14)
40 <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
50 <211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 110
60 Pro Phe Pro Trp Glu
 1 5

<210> 111
65 <211> 248
<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 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 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> 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 |
| 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 |
| 30 | 100 105 110 |
| | 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 |
| 40 | 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 |
| 45 | Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr |
| | 180 185 190 |
| 50 | 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 |
| 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> 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 |
| 10 | 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 |
| 20 | 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 |
| 25 | 65 70 75 80 |
| | Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln |
| | 85 90 95 |
| 30 | Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln |
| | 100 105 110 |
| 35 | 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 |
| 40 | Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr |
| | 145 150 155 160 |
| 45 | 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 |
| 50 | 180 185 190 |
| | Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr |
| | 195 200 205 |
| 55 | 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 |
| | 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 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 | Val | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro |
| | | | 20 | | | | 25 | | | | 30 | | |

25

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

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 | | | | |

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

55

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

60

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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 | | | | | |

65

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

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

50

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

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

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

15 <210> 117

<211> 252

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

25 <400> 117

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

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

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

45 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

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

55 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
145 150 155 160

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 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 225 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 230 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 235 | |
| 15 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Lys | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 245 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 250 | |
| 20 | <210> | 118 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <211> | 252 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <212> | PRT | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <213> | Secuencia artificial | | | | | | | | | | | | | | | |
| 25 | <220> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <223> | Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30 | <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 | 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 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 55 | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 100 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 105 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 110 | |
| 60 | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 115 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 120 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 125 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 65 | 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 | |

ES 2 295 404 T3

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

10

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

15

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

20

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

25 <210> 119

<211> 252

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

35 <400> 119

40 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 Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
20 25 30

45

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

50

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

55

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

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

ES 2 295 404 T3

| | |
|--|--|
| 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 | |
| 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 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 | | |
| | Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg 145 150 155 160 | | |
| 15 | Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly 165 170 175 | | |
| 20 | 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 | | |
| 25 | Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln 210 215 220 | | |
| 30 | 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 | | |
| 35 | <210> 121 <211> 252 <212> PRT <213> Secuencia artificial | | |
| | <220> | | |
| 40 | <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 | | |
| | Glu Phe Phe Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro 20 25 30 | | |
| 55 | Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe 35 40 45 | | |
| 60 | Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val 50 55 60 | | |
| 65 | 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 |
| | 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 |
| | Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His |
| | 225 230 235 240 |
| 40 | Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys |
| | 245 250 |
| | <210> 122 |
| | <211> 252 |
| 45 | <212> PRT |
| | <213> Secuencia artificial |
| | <220> |
| 50 | <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 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 |
| 65 | 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 | | | |
| 65 | 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 | |

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 |
| | 50 55 60 |
| 10 | Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu |
| | 65 70 75 80 |
| | Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr |
| | 85 90 95 |
| 15 | Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val |
| | 100 105 110 |
| 20 | Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val |
| | 115 120 125 |
| 25 | Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser |
| | 130 135 140 |
| | Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu |
| | 145 150 155 160 |
| 30 | Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala |
| | 165 170 175 |
| 35 | Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro |
| | 180 185 190 |
| 40 | 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 |
| 45 | Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr |
| | 225 230 235 240 |
| 50 | 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 |
| 55 | Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser |
| | 275 280 285 |
| 60 | Leu Ser Pro Gly Lys |
| | 290 |

<210> 124

<211> 293

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

<220>

<223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

5 <400> 124

| | |
|----|---|
| | Met Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys |
| 10 | 1 5 10 15 |
| | His Gly Leu Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala |
| | 20 25 30 |
| 15 | Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Met Phe His Asp Cys Lys Trp |
| | 35 40 45 |
| 20 | Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys His Gly Leu 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 |
| 25 | Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr |
| | 85 90 95 |
| 30 | 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 |
| 35 | 115 120 125 |
| | Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser |
| | 130 135 140 |
| 40 | 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 |
| 45 | 165 170 175 |
| 50 | Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro |
| | 180 185 190 |
| | 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 |

ES 2 295 404 T3

225 230 235 240
5 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
245 250 255
Tyr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

10 260 265 270
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

- 15 <210> 125
20 <211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
25 <220>
<223> Secuencia consenso

30 <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);
35

40 <220>
<221> característica_misc
<222> (7)..(7)
<223> Xaa (posición 7) es un resto aminoácido (prefiriéndose L);

45 <220>
<221> característica_misc
<222> (9)..(9)
<223> Xaa (posición 9) es T o I (prefiriéndose T);

50 <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);
55

60 <220>
<221> característica_misc
<222> (13)..(13)
<223> Xaa (posición 13) es C, un resto hidrófobo neutro, o está ausente (prefiriéndose V);

65 <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

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>

15 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 126

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

20

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

<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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Val | Trp | Phe | Trp | Trp | Phe | Asp | Pro | Leu | Thr | Lys | Gln | Trp | Thr | Gln |
| 25 | | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | |

30 **Ala Gly**

<210> 135

<211> 18

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

40 <400> 135

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Gln | Cys | Lys | Gly | Tyr | Tyr | Asp | Ile | Leu | Thr | Lys | Trp | Cys | Val | Thr |
| 45 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | | 15 |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | |

45 **Asn Gly**

<210> 136

50 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 136

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Trp | Ser | Lys | Glu | Val | Trp | Asp | Ile | Leu | Thr | Lys | Ser | Trp | Val | Ser |
| 60 | | | | | 5 | | | | 10 | | | | | | 15 |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | |

65 **Gln Ala**

<210> 137

<211> 18

ES 2 295 404 T3

<210> 141

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 141

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

Val Gly

20 <210> 142

<211> 18

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

30 <400> 142

35 Cys Arg Gln Gly Ala Lys Phe Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Leu Leu
1 5 10 15

Gly Arg

<210> 143

40 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 143

50

Gly Gln Ala Ile Arg His Trp Asp Val Leu Thr Lys Gln Trp Val Asp
1 5 10 15

Ser Gln

<210> 144

<211> 18

60 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

65 <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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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

<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 |
| 1 | | | 5 | | | | | | 10 | | | | | 15 | |

40

Leu Asp

<210> 147

45 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

55

<400> 147

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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

35 <213> Secuencia artificial

<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

55 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 151

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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 | |

5

Glu Lys

<210> 156

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <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 | |

25 **Gly Trp**

<210> 157

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

35

<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

45 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

55 <400> 158

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Trp | Trp | Glu | Met | Lys | Trp | Asp | Leu | Leu | Thr | Lys | Gln | Trp | Tyr | Arg |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |

60 **Pro Gln**

<210> 159

<211> 18

65 <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 |
| 25 | 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 |
| 45 | 1 | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |

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 |
| 60 | 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

10 <400> 163

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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
5 Gln Thr Trp Ala Trp Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Ile Gly
 1 5 10 15
5 Pro Met

10 <210> 167
10 <211> 18
10 <212> PRT
10 <213> Secuencia artificial

15 <220>
15 <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

25 <210> 168
25 <211> 18
25 <212> PRT
30 <213> Secuencia artificial

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

<400> 168
40 Gly Gln Lys Asp Leu Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Try Val Arg
 1 5 10 15
50 Gln Ser

45 <210> 169
45 <211> 18
45 <212> PRT
45 <213> Secuencia artificial

50 <220>
50 <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

65 <210> 170
65 <211> 18
65 <212> PRT
65 <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

20 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 171

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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

55 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 173

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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

25 <220>

<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

45 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

50 <400> 176

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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

65 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

ES 2 295 404 T3

<400> 177

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | Gln | Gly | Glu | Cys | Arg | Lys | Trp | Asp | Leu | Leu | Thr | Lys | Gln | Cys | Phe | Pro |
| 5 | | | | | | | | | | | | | | | | 15 |
| 5 | Gly Gln | | | | | | | | | | | | | | | |

<210> 178

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 178

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | Gly | Gln | Met | Gly | Trp | Arg | Trp | Asp | Pro | Leu | Ile | Lys | Met | Cys | Leu | Gly |
| 5 | | | | | | | | | | | | | | | | 15 |

25 Pro Ser

<210> 179

<211> 18

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 179

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | Gln | Leu | Asp | Gly | Cys | Lys | Trp | Asp | Leu | Leu | Thr | Lys | Gln | Lys | Val | Cys |
| 5 | | | | | | | | | | | | | | | | 15 |

Ile Pro

45 <210> 180

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

55 <400> 180

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | His | Gly | Tyr | Trp | Gln | Lys | Trp | Asp | Leu | Leu | Thr | Lys | Gln | Trp | Val | Ser |
| 5 | | | | | | | | | | | | | | | | 15 |

60

Ser Glu

<210> 181

<211> 18

65 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 295 404 T3

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

5 <400> 181

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| 1 | His | Gln | Gly | Gln | Cys | Gly | Trp | Asp | Leu | Leu | Thr | Arg | Ile | Tyr | Leu | Pro | |
| 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | 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

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| 1 | Leu | His | Lys | Ala | Cys | Lys | Trp | Asp | Leu | Leu | Thr | Lys | Gln | Cys | Trp | Pro | |
| 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | 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

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| 1 | Gly | Pro | Pro | Gly | Ser | Val | Trp | Asp | Leu | Leu | Thr | Lys | Ile | Trp | Ile | Gln | |
| 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | 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

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| 1 | Ile | Thr | Gln | Asp | Trp | Arg | Phe | Asp | Thr | Leu | Thr | Arg | Leu | Trp | Leu | Pro | |
| 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | 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

10 <400> 185

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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

25 <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 | | |

35 Gly Val

<210> 187

<211> 18

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<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

65 <220>

<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 |
| 5 | 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| | Ser Ser Ser | | | | | | | | | | | | | | | |

<210> 189
 10 <211> 882
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Dímero en tandem TALL-1 12-3

<400> 189

| | | |
|----|---|-----|
| | atgcttccag gctgcaagtg ggatcttctt attaagcaat gggtatgcga tccacttggaa | 60 |
| | tccggttctg ctactggtgg ttccggctcc accgcaagct ctggttcagg cagtgcgact | 120 |
| 25 | catatgctgc cgggttgtaa atgggacactg ctgatcaaac agtgggtttg tgaccggctg | 180 |
| | ggtggaggcg gtggggtcga caaaaactcac acatgtccac cttgtccagc tccggaaactc | 240 |
| | ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc | 300 |
| 30 | cggaccctg aggtcacatg cgtgggttg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag | 360 |
| | ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaaagcc gcgggaggag | 420 |
| | cagtacaaca gcacgtaccc tggtggcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg | 480 |
| 35 | aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaaagccc tcccagcccc catcgagaaa | 540 |
| | accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc | 600 |
| | cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacactgcc tggtaaaagg cttctatccc | 660 |
| 40 | agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg | 720 |
| | cctcccgatgc tggactccga cggctcccttc ttccctatac gcaagctcac cgtggacaag | 780 |
| | agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac | 840 |
| 45 | cactacacgc agaagagcct ctccctgtct cgggtaaat aa | 882 |

<210> 190
 <211> 23
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 55 <223> Conector preferido

<400> 190

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Gly | Ser | Gly | Ser | Ala | Thr | Gly | Gly | Ser | Gly | Ser | Thr | Ala | Ser | Ser | Gly |
| 60 | 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | 15 | | | |
| | Ser Gly Ser Ala Thr Gly Met | | | | | | | | | | | | | | | |
| 65 | | | | | 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>
 10 <223> Conector preferido

 <220>
 <221> característica_misc
 15 <222> (22, 23, 45 y)..(46)
 <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

35 <130> A-743 (PCT)

<140> PCT/US 02/15273

40 <141> 13-05-2002

<150> US 60/290.196

45 <151> 11-05-2001

<160> 197

50 <170> PatenIn versión 3.2

45 <210> 1

<211> 684

<212> ADN

55 <213> *Homo sapiens*

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(684)

60

65

ES 2 295 404 T3

<400> 1

| | | |
|----|---|-----|
| | 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 |
| 5 | 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 |
| 10 | atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gac gtg agc Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser 35 40 45 | 144 |
| 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 50 55 60 | 192 |
| 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 65 70 75 80 | 240 |
| 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 85 90 95 | 288 |
| 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 100 105 110 | 336 |
| 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 Glu Gln Pro Arg Glu Pro Gln 115 120 125 | 384 |
| 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 130 135 140 | 432 |
| 45 | agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val 145 150 155 160 | 480 |
| 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 165 170 175 | 528 |
| 55 | ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc 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 |
| 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 Glu Asn Val Phe Ser Cys Ser Val 195 200 205 | 624 |
| 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 210 215 220 | 672 |
| 70 | tct ccg gpt 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 |
| 5 | 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 |
| | Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln |
| | 115 120 125 |
| 30 | 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 |
| Met Pro Gly Thr Cys Phe Pro Phe Pro Trp Glu Cys Thr His Ala Gly | |
| 1 5 10 15 | |
| a ggc ggt ggg g | 62 |
| y Gly Gly Gly | |
| 20 | |

<210> 4

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Constructo artificial

<400> 4

30 Met Pro Gly Thr Cys Phe Pro Phe Pro Trp Glu Cys Thr His Ala Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Gly
 20

<210> 5

<211> 62

<212> ADN

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> fragmento de NdeI a Sall

45

<220>

<221> CD

<222> (2)..(61)

≤400> 5

<210> 6

<211> 20

65 <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 | | | | | | | | | | | |

10

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 | gtt | ccg | ttc | tgt | gac | ctg | ctg | act | aaa | cac | tgt | ttc | gaa | gct | ggt |
| | Met | Val | Pro | Phe | Cys | Asp | Leu | Leu | Thr | Lys | His | Cys | Phe | Glu | Ala | Gly |
| 35 | 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

55

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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 | 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 | Gly | | | | | | | | | |
| | | | | 20 | | | | | | | | | | | | | | |

40 <210> 11

<211> 74

45 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> fragmentos de NdeI a SalI

<220>

<221> CDS

55 <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 | | |
| | gac | ccg | ctg | ggg | gga | ggc | ggg | ggg | g | | | | | | | | | 74 |
| | Asp | Pro | Leu | Gly | Gly | Gly | Gly | Gly | Gly | | | | | | | | | |
| | | | | 20 | | | | | | | | | | | | | | |

ES 2 295 404 T3

ES 2 295 404 T3

<210> 15

<211> 74

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> fragmentos de NdeI a Sall

10

<220>

<221> CDS

<222> (2) .. (73)

15

<400> 15

<210> 16

30 <211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Constructo sintético

<400> 16

40

50 <210> 17

<211> 76

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> fragmentos de NdeI a Sall

60 <220>

<221> CDS

<222>(2) ..(73)

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

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Constructo sintético

<400> 18

| | | |
|----|---|----|
| 25 | Met Asp Leu Asn Cys Lys Tyr Asp Glu Leu Thr Tyr Lys Glu Trp Cys | 49 |
| | 1 5 10 15 | |
| | Gln Phe Asn Gly Val Glu Ala Val | |
| 30 | 20 | |

<210> 19

<211> 74

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> fragmentos de NdeI a SalI

<220>

<221> CDS

45 <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 | |
| | 20 | |

<210> 20

<211> 24

60 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

65 <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
 His Gly Leu Gly Gly Gly Gly
 5 20

10 <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
 ccg tct ccg ggt gga ggc ggt ggg g 74
 Pro Ser Pro Gly Gly Gly Gly
 30 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
 Pro Ser Pro Gly Gly Gly Gly
 50 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 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 | 74 |
| 10 | Glu Phe Phe Gly Gly Gly Gly | |
| | 20 | |

<210> 24

<211> 24

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Constructo sintético

<400> 24

| | | |
|----|---|----|
| 25 | Met Ala Asn Gln Cys Trp Trp Asp Ser Leu Leu Lys Lys Asn Val Cys | 49 |
| | 1 5 10 15 | |
| | Glu Phe Phe Gly Gly Gly Gly | 74 |
| 30 | 20 | |

<210> 25

<211> 74

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> fragmentos de NdeI a SalI

<220>

<221> CDS

45 <222> (2)..(73)

<400> 25

| | | |
|----|---|----|
| 50 | 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 | |
| | cac ggt ctg ggt gga ggc ggt ggg g | 74 |
| 55 | His Gly Leu Gly Gly Gly Gly | |
| | 20 | |

<210> 26

60 <211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> Constructo sintético

ES 2 295 404 T3

<400> 26

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

| | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | His | Gly | Leu | Gly | Gly | Gly | Gly | Gly |
| 10 | | | | 20 | | | | |

<210> 27

<211> 7285

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Vector pAMG21-RANK-Fc

<400> 27

| | | |
|----|--|------------|
| | gatcagcagt ccccggaaca tcgttagctga cgccttcgca ttgctcagtt gtccaaacccc | 60 |
| | ggaaaacggga aaaagcaagt tttccccgtt cccggcggtt caataactga aaaccataact | 120 |
| | atttcacagt ttaaatcaca ttaaacgaca gtaatccccg ttgatttgtg cgccaaacaca | 180 |
| 25 | gatcttcgtc acaattctca agtcgctgat ttcaaaaaac tgttagtatcc tctgcgaaac | 240 |
| | gatccctgtt tgagtattga ggaggcgaga tgtcgccagac agaaaatgca gtgacttcct | 300 |
| | cattgagtca aaagcggttt gtgcgcagag gtaagcctat gactgactct gagaaacaaa | 360 |
| 30 | tggccgttgt tgcaagaaaa cgtcttacac acaaagagat aaaagttttt gtcaaaaatc | 420 |
| | ctctgaagga tctcatggtt gagtactgca agagagaggg gataacacag gtcagttcg | 480 |
| | ttgagaaaaat catcaaagat gaactgcaaa gactggatat actaaagtaa agactttact | 540 |
| 35 | ttgtggcgta gcatgctaga ttactgatcg tttaaaggaat tttgtggctg gccacgccgt | 600 |
| | aaggtggcaa ggaactggtt ctgatgtgga tttacaggag ccagaaaagc aaaaaccccg | 660 |

45

50

55

60

65

ES 2 295 404 T3

| | | |
|----|--|------|
| | ataatcttct tcaacttttg cgagtacgaa aagattaccg gggcccactt aaaccgtata | 720 |
| 5 | gccacaacatt cagctatgcg gggagtatag ttatatgccc ggaaaagttc aagacttctt | 780 |
| | tctgtgtcg ctcccttcgc gcattgtaaag tgcaggatgg tgtgaactgat cttcaccaaa | 840 |
| | cgtattaccg ccaggtaaag aacccgaatc cgggtttac accccgtgaa ggtgcaggaa | 900 |
| 10 | cgctgaagtt ctgcgaaaaa ctgtatggaaa aggccgtggg cttcacccctcc cgffffgatt | 960 |
| | tcgcccattca tgcgtgcac gcccgttcgc gtgatctgcg tcgcccgtatg ccaccagtgc | 1020 |
| | tgcgtcgatcg ggctattgtat ggcgtcttcgc agggggctgtg tttccactat gacccgtgg | 1080 |
| 15 | ccaaccgcgt ccagtgcctcc atcaccacgc tggccattga gtgcggactg ggcacggagt | 1140 |
| | ctgctgcggg aaaactctcc atcaccctgt ccaccgtgc cctgacgttc ctgtcagagc | 1200 |
| | tggactgat tacctaccag acggaatatg accccgttat cgggtgcgtac attccgaccg | 1260 |
| 20 | atatcacgtt cacatctgca ctgtttgtcg ccctcgatgt atcagaggag gcagtggccg | 1320 |
| | ccgcgcgcgc cagccgtgtg gtatggaaa acaaacaacg caaaaagcag gggctggata | 1380 |
| | ccctgggcatt ggtatgaaactg atagcgaaag cctggcgtt tgttcgtgag cgffffcgca | 1440 |
| 25 | gttatcagac agatcttaag tccccgtggaa taaagcgtgc ccgtgcgcgt cgtatgcgg | 1500 |
| | acagggAACG tcaggatatt gtcaccctgg tgaaacggca gctgacgcgc gaaatgcgg | 1560 |
| | aagggcgtt cactgccaat cgtgaggcgg taaaacgcga agttgagcgt cgtgtgaagg | 1620 |
| 30 | agcgcatgtat tctgtcagtt aaccgttaatt acagecggtt ggccacagct tccccctgaa | 1680 |
| | agtgacctcc tctgaataat ccggcctgcg ccggaggctt ccgcacgtct gaagccccac | 1740 |
| | agcgcacaaa aaatcagcac cacataaaaaa aaacaacctc atcatccagc ttctgggtca | 1800 |
| 35 | tccggccccc cctgttttcg atacaaaaca cgcctcacag acggggatt ttgttatcc | 1860 |
| | acattaaact gcaaggact tccccataag gttacaaccg ttcatgtcat aaagcgccat | 1920 |
| | ccggccagcgt tacagggtgc aatgtatctt ttaaaacacct gtttatatct cttttaaact | 1980 |
| 40 | acttaattac attcatatcaa aaagaaaaacc tattcactgc ctgtccttgg acagacagat | 2040 |
| | atgcacctcc caccgcaagc ggcggggccccc taccggagcc gttttatgta caacactcag | 2100 |
| | acacaaccac cagaaaaacc ccgggtccagc gcagaactga aaccacaaag cccctccctc | 2160 |
| 45 | ataactgaaa agcgcccccg ccccggtccg aagggccgga acagactgc tttaattat | 2220 |
| | gaatgttgta actacttcat catcgctgatc agtcttctcg ctggaaatgtc tcagtacacg | 2280 |
| | ctcgtaagcg gccctgacgg cccgctaaccg cggagatacg ccccgacttc gggtaaaccc | 2340 |
| 50 | tcgtcggtac cactccgacc ggcacagaa gctctctcat ggctgaaagc gggtatggtc | 2400 |
| | tggcaggctt gggatgggt aaggtgaaat ctatcaatca gtaccggctt acgcccggct | 2460 |
| | tcggcggttt tactcctgtt tcatatatga aacaacaggt caccgccttc catgcccgtg | 2520 |
| 55 | atgcggcata tcctggtaac gatatctgaa ttgttatata tgtgttatata cgtggtaatg | 2580 |
| | acaaaaatacg gacaagttaa aaatttacag ggcgtgcata gattcaaaca cgtaatcaat | 2640 |
| | atcgggggtg ggcgtgcata gatccccgcg ctggaggatc atccagccgg | 2700 |
| 60 | | |

ES 2 295 404 T3

| | | |
|----|--|------|
| | cgtcccgaa aacgattccg aagcccaacc tttcatagaa ggcggcggtg gaatcgaaat | 2760 |
| 5 | ctcgtatgg cagggtggc gtcgcttggt cggtcatttc gaaccccaga gtcccgctca | 2820 |
| | gaagaactcg tcaagaaggc gatagaaggc gatgcgcgtgc gaatcgggag cggcgatacc | 2880 |
| 10 | gtaaagcacg aggaagcggt cagcccatc gccgccaagc tcttcagcaa tatcacgggt | 2940 |
| | agccaaacgct atgtcctgtat agcggtccgc cacacccagc cggccacagt cgatgaatcc | 3000 |
| 15 | agaaaagcgg ccatTTTCCA ccatgatatt cggcaagcagc gcatcgccat gagtcacgac | 3060 |
| | gagatcctcg ccgtcgggca tgcgcgcctt gagcctggcg aacagttcgg ctggcgcgag | 3120 |
| 20 | cccctgatgc tcttcgtcca gatcatcctg atcgacaaga cgggttcca tccgagtacg | 3180 |
| | tgcgcgtcg atgcgtatgtt tcgcttggtg gtcgaatggg caggtagccg gatcaagcgt | 3240 |
| 25 | atgcagccgc cgcatgtat cagccatgtat ggatactttc tcggcaggag caaggtgaga | 3300 |
| | tgacaggaga tcctgccccg gcacttcgccc caatagcagc cagtccttc ccocttcgt | 3360 |
| 30 | gacaacgtcg agcacagctg cgcaaggaac gcccgtcgta gccagccacg atagccgcgc | 3420 |
| | tgcctcgtcc tgcaattcat tcaggacacc ggacaggtcg gtcttgacaa aaagaacccgg | 3480 |
| 35 | gcgcCcCTgc gctgacagcc ggaacacggc ggcacatcgag cagccgatttgc tctgttgtgc | 3540 |
| | ccagtcatacg ccgaatagcc tctccaccca agcggccggaa gAACCTGCGT gcaatccatc | 3600 |
| 40 | ttgttcaatc atgcgaaacg atcctcatcc tgtcttttgc tctgtatcttgc atccctgcg | 3660 |
| | ccatcagatc cttggcggca agaaagccat ccagttact ttgcagggtt tcccaacctt | 3720 |
| 45 | accagagggc gccccagctg gcaattccgg ttcgcttgcgt gtccataaaaa cgcggcagtc | 3780 |
| | tagctatcgc catgtaaGCC cactgcaagc tacctgcTTT ctctttgcgc ttgcgttttgc | 3840 |
| 50 | ccttgcag atagrrragt agctgacatt catccgggtt cagcaccgtt tctgcggact | 3900 |
| | ggctttctac gtgttccgc tcccttagca gcccggcgc cctgagtgcgt tgccggcagcg | 3960 |
| 55 | tgaagctaca tatatgtat ccgggcaaat cgctgaatat tcccttttgc tccgaccatc | 4020 |
| | aggcacctga gtcgctgtct ttttgcgtac attcagttcg ctgcgtcac ggctctggca | 4080 |
| 60 | gtgaatgggg gtaaaatggca ctacaggcgc ctttatggaa ttcatgcaag gaaactaccc | 4140 |
| | ataatacacaag aaaagccgt cacgggcttc tcagggcggtt ttatggcggt tctgtatgt | 4200 |
| 65 | ggtgctatct gactttttgc tgttcagcag ttcctgcct ctgatTTTCC agtctgacca | 4260 |
| | tttcgatttataccca ggtcatttcag actggctaat gcacccagta aggccgcgtt | 4320 |
| 70 | atcatcaaca ggcttacccg tcttactgtc gaagacgtgc gtaacgtatg catggcttcc | 4380 |
| | ccatgcgaga gttagggaaact gccaggcatc aaataaaaacg aaaggctcag tcgaaagact | 4440 |
| 75 | gggcctttcg ttttacgtgt tggttgcgg tgaacgtctt cctgagttagg acaaatccgc | 4500 |
| | cgggagcggaa ttgtaacgtt gcaagcaac ggcggggagg gtggcgggca ggacgcccgc | 4560 |
| 80 | cataaactgc caggcatcaa attaagcaga aggccatcct gacggatggc tttttgcgt | 4620 |
| | ttctacaaac tcttttgcTTT atttttctaa atacattcaa atatggacgt cgtacttaac | 4680 |
| 85 | ttttaaagta tggcaatca attgctccgt ttaaaaattgc ttttagaaata ctttggcagc | 4740 |

60

65

ES 2 295 404 T3

| | | |
|----|--|------|
| | ggtttgttgt attgagttc atttgcgcatttgcataatg gaaagtgacc gtgcgttac | 4800 |
| 5 | tacagcctaa tattttgaa atatcccaag agcttttcc ttgcgcatttgcacgcataaac | 4860 |
| | attcttttc tcttttggtt aaatcggtt ttgatttatttgcataatgttttttc | 4920 |
| | gataattatc aactagagaa ggaacaatta atggatgtt catacacgca tgaaaaata | 4980 |
| 10 | aactatctat atagttgtt ttctctgaat gtgcggaaact aagcattccg aagccattat | 5040 |
| | tagcagtatg aataggaaaa ctaaaccagg tgataagacc tgatgatttc gctttttaa | 5100 |
| | ttacatttgg agattttta ttacagcat tgttttcaaa tatattccaa ttaatcggtg | 5160 |
| | aatgatttggaa gttagaataa tctactatag gatcatattt tattaaatta gcgtcatcat | 5220 |
| 15 | aatattgcct ccattttta gggtaattat ccagaattga aatatcagat ttaaccatag | 5280 |
| | aatgaggata aatgatcgcg agtaaataat attcacaatg taccatttttgcattatcag | 5340 |
| | ataagcatttgc attaatatca ttattgttcc tacaggctt aatttttatttatttctgt | 5400 |
| 20 | aagtgtcgcc ggcattttatgc tctttcataccatccatcttttatttgcatttttgc | 5460 |
| | gcaagtttttgcgtgttatat atcattaaaaa cggttaataga ttgacatttg attctaataa | 5520 |
| | attggattttgcgtc ttatatcgct tgaaatacaa ttgttttaaca taagtacctg | 5580 |
| 25 | taggatcgta caggtttacg caagaaaatg gtttgcgttataat gtcgatatttgcgttgc | 5640 |
| | ctagattttgt tttaactaat taaaggagga ataacatatg atcgctccac catgcaccag | 5700 |
| | tgagaagcat tatgagcatttgc tgggacgggtg ctgtacaaaatg tgcgttgc | 5760 |
| 30 | gtcttctaaa tgcactacta cctctgacag tgcgttgc ccctgtggcc cgatgttgc | 5820 |
| | cttggatagc tggaaatggaa aagataatgc ttgcgttgc aatgttttgcgttgc | 5880 |
| | ggcccttgcgttgc gcccgttgc ccggcaacag tacgaccccccc cgccgttgc cgatgttgc | 5940 |
| 35 | tgggtaccac tggagccagg actgcgttgc ctggccggcc aacaccgttgc gccgcggcc | 6000 |
| | cctggccgc cagcacccgt tgcgttgc aacaccgttgc gccgcggcc | 6060 |
| | aggctacttc tctgtatgcct ttctctccac ggacaaaatgc agacccttgc ccaactgttgc | 6120 |
| 40 | cttccttggaa aagagagttag aacatcatgg gacagagaaa tccgtatgttgc ttgcgttgc | 6180 |
| | ttctctgcca gctagaaaac caccaatgc accccatgtt tacgttgcaca aaactcacac | 6240 |
| | atgtccaccc tgcgttgc tgcgttgc cggacttgc gggggggaccg tcagtttgc tcttcccccc | 6300 |
| 45 | aaaacccaaag gacaccctca tgatctcccg gaccccttgcgttgc gtcacatgc tgggtggaa | 6360 |
| | cgtgatgttgc acgttgcgttgc gaccccttgcgttgc gtcacatgc tgggtggaa | 6420 |
| | taatgcctaaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgttgcgttgc tgggtggaa | 6480 |
| 50 | ccttcatttgc tgcgttgc gaccccttgcgttgc gtcacatgc tgggtggaa | 6540 |
| | caaagccctca ccagccccca tcgagaaaac catctccaa gccaaaggcc agcccccggaga | 6600 |
| | accacaggttgc tacacccttgc ccccatcccg ggatgttgcgttgc accaagaacc aggttgcgttgc | 6660 |
| 55 | gaccccttgcgttgc gtcgttgc gtcgttgc gtcgttgc gtcgttgc gtcgttgc | 6720 |
| | gaccccttgcgttgc gtcgttgc gtcgttgc gtcgttgc gtcgttgc gtcgttgc | 6780 |
| 60 | | |

ES 2 295 404 T3

| | | |
|----|--|------|
| | cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag cagggaaacg tcttctcatg | 6840 |
| 5 | ctccgtatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc | 6900 |
| | gggtaaataa tggatccgcg gaaagaagaa gaagaagaag aaagcccga aggaaagctga | 6960 |
| | gttggctgct gccaccgctg agcaataact agcataaccc cttggggcct ctaaacgggt | 7020 |
| 10 | ctttaggggt ttttgctga aaggaggaac cgctttcac gctttcacg cggataaata | 7080 |
| | agtaacgatc cggtccagta atgacctcag aactccatct ggatttgttc agaacgctcg | 7140 |
| | gttgcgcgcg ggcgtttttt attggtgaga atcgcagcaa cttgtcgcgc caatcgagcc | 7200 |
| 15 | atgtcgtcgt caacgacccc ccattcaaga acagcaagca gcattgagaa ctttggaaatc | 7260 |
| | cagtccctct tccacctgct gaccg | 7285 |

20 <210> 28

<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

| | |
|----|--|
| 40 | 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 |
| 45 | Cys Cys Thr Thr Cys Gly Cys Gly Thr Thr Gly Cys Thr Cys Ala Gly 35 40 45 |
| 50 | Thr Thr Gly Thr Cys Cys Ala Ala Cys Cys Cys Gly Gly Ala Ala 50 55 60 |
| | Ala Cys Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Gly Cys Ala Ala Gly Thr 65 70 75 80 |
| 55 | Thr Thr Thr Cys Cys Cys Gly Cys Thr Cys Cys Gly Gly Cys 85 90 95 |
| 60 | Gly Thr Thr Thr Cys Ala Ala Thr Ala Ala Cys Thr Gly Ala Ala Ala 100 105 110 |
| 65 | Ala Cys Cys Ala Thr Ala Cys Thr Ala 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 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 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 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

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 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
 Cys Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala Thr Ala
 450 455 460
 15 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 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 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
 50 Ala Ala Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Thr Thr Cys Thr Gly Ala
 610 615 620
 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

ES 2 295 404 T3

Ala Ala Cys 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 Cys
690 695 700

10 Cys Cys Ala Cys Thr Thr 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 Ala Gly Thr Ala Thr Ala Gly Thr Thr
740 745 750

20 Ala Thr Ala Thr Gly 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 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 Ala Cys Thr Gly Ala Thr Cys Thr
820 825 830

40 Thr Cys Ala Cys Cys Ala Ala Ala Cys Gly Thr Ala Thr Thr Ala Cys
835 840 845

45 Cys Gly Cys Cys Ala Gly Gly Thr Ala Ala Ala Gly Ala Ala Cys Cys
850 855 860

50 Cys Gly Ala Ala Thr Cys Cys Gly Gly Thr Gly Thr Thr Ala Cys
865 870 875 880

Ala Cys Cys Cys Cys Gly Thr Gly Ala Ala Gly Gly Thr Gly Ala
885 890 895

55 Gly Gly Ala Ala Cys Gly Cys Thr Gly Ala Ala Gly Thr Thr Cys Thr
900 905 910

60 Gly Cys Gly Ala Ala Ala Ala Cys Thr Gly Ala Thr Gly Gly Ala
915 920 925

Ala Ala Ala Gly Gly Cys Gly Gly Thr 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 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 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

25 Ala Thr Gly Cys Gly Cys Thr Cys Thr Thr Gly Cys Ala Gly Gly
 1040 1045 1050

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

35 Ala Cys Cys Gly Cys Gly Thr Cys Cys Ala Gly Thr Gly Cys Thr
 1085 1090 1095

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

Cys Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Gly Thr
 1175 1180 1185

55 Thr Cys Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly
 1190 1195 1200

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 Gly Cys Thr Gly Cys Cys Cys
 1280 1285 1290

Thr Cys Gly Ala Thr Gly Thr Ala Thr Cys Ala Gly Ala Gly Gly
 1295 1300 1305

30 Ala Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly
 1310 1315 1320

Cys Gly Cys Gly Cys Cys Gly Cys Ala Gly Cys Cys Gly Thr Gly
 1325 1330 1335

35 Thr Gly Gly Thr Ala Thr Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Cys Ala
 1340 1345 1350

Ala Ala Cys Ala Ala Cys Gly Cys Ala Ala Ala Ala Ala Gly Cys
 1355 1360 1365

40 Ala Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Thr Ala Cys Cys Cys
 1370 1375 1380

45 Thr Gly Gly Gly Cys Ala Thr Gly Gly Ala Thr Gly Ala Ala Cys
 1385 1390 1395

Thr Gly Ala Thr Ala Gly Cys Gly Ala Ala Ala Gly Cys Cys Thr
 1400 1405 1410

50 Gly Gly Cys Gly Thr Thr Thr Gly Thr Thr Cys Gly Thr Gly
 1415 1420 1425

55 Ala Gly Cys Gly Thr Thr Thr Cys Gly Cys Ala Gly Thr Thr
 1430 1435 1440

60 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 1460 Thr Gly Gly Ala Ala 1465 Thr Ala Ala 1470
 5 Ala Gly Cys Gly Thr Gly Cys 1475 Cys Cys Gly Thr Gly 1480 Cys Gly Cys 1485
 10 Gly Thr Cys Gly Thr Gly Ala 1490 1495 Thr Gly Cys Gly Gly 1500 Ala Cys Ala
 15 Gly Gly Gly Ala Ala Cys Gly 1505 1510 Thr Cys Ala Gly Gly 1515 Ala Thr Ala
 20 Thr Thr Gly Thr Cys Ala Cys 1520 1525 Cys Cys Thr Gly Gly 1530 Thr Gly Ala
 25 Ala Ala Cys Gly Gly Cys Ala 1535 1540 Gly Cys Thr Gly Ala 1545 Cys Gly Cys
 30 Gly Cys Gly Ala Ala Ala Thr 1550 1555 Cys Gly Cys Gly Gly 1560 Ala Ala Gly
 35 Gly Gly Cys Gly Cys Thr Thr 1565 1570 Cys Ala Cys Thr Gly 1575 Cys Cys Ala
 40 Ala Thr Cys Gly Thr Gly Ala 1580 1585 Gly Gly Cys Gly Gly 1590 Thr Ala Ala
 45 Ala Ala Cys Gly Cys Gly Ala 1595 1600 Ala Gly Thr Thr Gly 1605 Ala Gly Cys
 50 Gly Thr Cys Gly Thr Gly Thr 1610 1615 Gly Ala Ala Gly Gly 1620 Ala Gly Cys
 55 Gly Cys Ala Thr Gly Ala Thr 1625 1630 Thr Cys Thr Gly Thr Cys 1635 Ala Cys
 60 Gly Thr Ala Ala Cys Cys Gly 1640 1645 Thr Ala Ala Thr Thr 1650 Ala Cys Ala
 65 Gly Cys Cys Gly Gly Cys Thr 1655 1660 Gly Gly Cys Cys Ala 1665 Cys Ala Gly
 70 Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys 1670 1675 Cys Thr Gly Ala Ala 1680 Ala Gly Thr
 75 Gly Ala Cys Cys Thr Cys Cys 1685 1690 Thr Cys Thr Gly Ala 1695 Ala Thr Ala
 80 Ala Thr Cys Cys Gly Gly Cys 1700 1705 Cys Thr Gly Cys Gly 1710 Cys Cys Gly

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

20 Cys Ala Ala Cys Cys Thr Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala
 1775 1780 1785

25 Gly Cys Thr Thr Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala Thr Cys Cys
 1790 1795 1800

30 Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Thr Thr Thr
 1805 1810 1815

35 Cys Gly Ala Thr Ala Cys Ala Ala Ala Ala Cys Ala Cys Gly Cys
 1820 1825 1830

40 Cys Thr Cys Ala Cys Ala Gly Ala Cys Gly Gly Gly Ala Ala
 1835 1840 1845

45 Thr Thr Thr Thr Gly Cys Thr Thr Ala Thr Cys Cys Ala Cys Ala
 1850 1855 1860

50 Thr Thr Ala Ala Ala Cys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Gly Gly Ala
 1865 1870 1875

55 Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Ala Thr Ala Ala Gly Gly Thr Thr
 1880 1885 1890

60 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

Cys Cys Ala Gly Cys Gly Thr Thr Ala Cys Ala Gly Gly Gly Thr
 1925 1930 1935

Gly Cys Ala Ala Thr Gly Thr Ala Thr Cys Thr Thr Thr Ala
 1940 1945 1950

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
 Thr Cys Ala Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly Thr Cys Cys Thr Thr
 2015 2020 2025 2030
 15 Gly Gly Ala Cys Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Thr Ala Thr Gly
 2035 2040
 20 Cys Ala Cys Cys Thr Cys Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys Ala Ala
 2045 2050 2055
 Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Gly Cys Cys Cys Cys Thr Ala Cys
 2060 2065 2070
 25 Cys Gly Gly Ala Gly Cys Cys Gly Cys Thr Thr Thr Ala Gly Thr
 2075 2080 2085
 Thr Ala Cys Ala Ala Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Ala Cys Ala
 2090 2095 2100
 30 Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Gly Ala Ala Ala Ala
 2105 2110 2115
 Cys Cys Cys Cys Gly Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys Gly Cys Ala
 2120 2125 2130
 35 Gly Ala Ala Cys Thr Gly Ala Ala Ala Cys Cys Ala Cys Ala
 2135 2140 2145
 Ala Gly Cys Cys Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr Cys Ala Thr Ala
 2150 2155 2160
 40 Ala Cys Thr Gly Ala Ala Ala Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys
 2165 2170 2175
 45 Cys Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Thr Cys Cys Gly Ala Ala Gly
 2180 2185 2190
 Gly Gly Cys Cys Cys Gly Ala Ala Cys Ala Gly Ala Gly Thr Cys
 2195 2200 2205
 50 Gly Cys Thr Thr Thr Ala Ala Thr Thr Ala Thr Gly Ala Ala
 2210 2215 2220
 55
 60
 65

ES 2 295 404 T3

ES 2 295 404 T3

1 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
 15 Cys Gly Gly Cys Ala Thr Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Thr Ala
 2525 2530 2535
 20 Ala Cys Gly Ala Thr Ala Thr Cys Thr Gly Ala Ala Thr Thr Gly
 2540 2545 2550
 25 Thr Thr Ala Thr Ala Cys Ala Thr Gly Thr Gly Thr Ala Thr Ala
 2555 2560 2565
 30 Thr Ala Cys Gly Thr Gly Gly Thr Ala Ala Thr Gly Ala Cys Ala
 2570 2575 2580
 35 Ala Ala Ala Ala Thr Ala Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Thr Thr
 2585 2590 2595
 40 Ala Ala Ala Ala Ala Thr Thr Thr Ala Cys Ala Gly Gly Cys Gly
 2600 2605 2610
 45 Ala Thr Gly Cys Ala Ala Thr Gly Ala Thr Thr Cys Ala Ala Ala
 2615 2620 2625
 50 Cys Ala Cys Gly Thr Ala Ala Thr Cys Ala Ala Thr Gly Ala Thr Cys
 2630 2635 2640
 55 Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Cys Gly Ala Ala Gly Ala
 2645 2650 2655
 60 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
 65 Thr Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Gly Gly Cys Gly Thr
 2690 2695 2700
 70 Cys Cys Cys Gly Gly Ala Ala Ala Ala Cys Gly Ala Thr Thr Cys
 2705 2710 2715
 75 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
 2735 2740 2745
 5 Thr Gly Gly Ala Ala Thr Cys Gly Ala Ala Ala Thr Cys Thr Cys
 2750 2755 2760 2765
 10 Gly Thr Gly Ala Thr Gly Gly Cys Ala Gly Gly Thr Thr Gly Gly
 2775 2780 2785 2790
 15 Thr Cys Ala Thr Thr Thr Cys Gly Ala Ala Cys Cys Cys Cys Ala
 2795 2800 2805
 20 Gly Ala Gly Thr Cys Cys Cys Gly Cys Thr Cys Ala Gly Ala Ala
 2810 2815 2820
 25 Gly Ala Ala Cys Thr Cys Gly Thr Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly
 2825 2830 2835
 30 Gly Cys Gly Ala Thr Ala Gly Ala Ala Gly Gly Cys Gly Ala Thr
 2840 2845 2850
 35 Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ala Thr Ala Cys Cys Gly Thr Ala
 2870 2875 2880
 40 Ala Ala Gly Cys Ala Cys Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Cys Gly
 2885 2890 2895
 45 Gly Thr Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Thr Thr Cys Gly Cys Cys
 2900 2905 2910
 50 Ala Ala Thr Ala Thr Cys Ala Cys Gly Gly Thr Ala Gly Cys
 2930 2935 2940
 55 Cys Ala Ala Cys Gly Cys Thr Ala Thr Gly Thr Cys Cys Thr Gly
 2945 2950 2955
 60 Ala Thr Ala Gly Cys Gly Gly Thr Cys Cys Gly Cys Cys Ala Cys Ala
 2960 2965 2970 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 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

70 Thr Thr Thr Cys Gly Cys Thr Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Cys
 3200 3205 3210

75 Gly Ala Ala Thr Gly Gly Cys Ala Gly Gly Thr Ala Gly Cys
 3215 3220 3225

80 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 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
 Thr Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly Thr Cys Cys Cys Thr
 3335 3340 3345
 30 Thr Cys Cys Cys Gly Cys Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Ala Cys
 3350 3355 3360
 35 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
 40 Cys Gly Thr Cys Gly Thr Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys Cys Ala
 3395 3400 3405
 Cys Gly Ala Thr Ala Gly Cys Cys Gly Cys Gly Cys Thr Gly Cys
 3410 3415 3420
 45 Cys Thr Cys Gly Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Thr Thr Cys
 3425 3430 3435
 50 Ala Thr Thr Cys Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Gly Gly Ala
 3440 3445 3450
 Cys Ala Gly Gly Thr Cys Gly Gly Thr Cys Thr Thr Gly Ala Cys
 3455 3460 3465
 55 Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Ala Cys Cys Gly Gly Gly Cys Gly
 3470 3475 3480
 60 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 3500 Ala Cys Gly Gly Cys 3510 Gly Gly Cys
 5 Ala Thr Cys Ala Gly Ala Gly 3515 Cys Ala Gly Cys Cys 3525 Gly Ala Thr
 10 Thr Gly Thr Cys Thr Gly Thr 3530 Thr Gly Thr Gly Cys 3535 Cys Cys Ala
 Gly Thr Cys Ala Thr Ala Gly 3545 Cys Cys Gly Ala Ala Thr Ala Gly
 15 Cys Cys Thr Cys Thr Cys Cys 3560 Ala Cys Cys Cys Ala Ala Gly Cys
 20 Gly Gly Cys Cys Gly Gly Ala 3575 Gly Ala Ala Cys Cys 3580 Thr Gly Cys
 25 Gly Thr Gly Cys Ala Ala Thr 3590 Cys Cys Ala Thr Cys 3595 Thr Thr Gly
 30 Thr Thr Cys Ala Ala Thr Cys 3605 Ala Thr Gly Cys Gly 3610 Ala Ala Ala
 Cys Gly Ala Thr Cys Cys Thr 3620 Cys Ala Thr Cys Cys 3625 Thr Gly Thr
 35 Cys Thr Cys Thr Thr Gly Ala 3635 Thr Cys Thr Gly Ala 3640 Thr Cys Thr
 Thr Gly Ala Thr Cys Cys Cys 3650 Cys Thr Gly Cys Gly 3655 Cys Cys Ala
 40 Thr Cys Ala Gly Ala Thr Cys 3665 Cys Thr Thr Gly Gly 3670 Cys Gly Gly
 45 Cys Ala Ala Gly Ala Ala Ala 3680 Gly Cys Cys Ala Thr 3685 Cys Cys Ala
 50 Gly Thr Thr Thr Ala Cys Thr 3695 Thr Thr Gly Cys Ala 3700 Gly Gly Gly
 Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala 3710 Ala Cys Cys Thr Thr 3715 Ala Cys Cys
 55 Ala Gly Ala Gly Gly Cys 3725 Gly Cys Cys Cys Cys 3730 Ala Gly Cys
 60 Thr Gly Gly Cys Ala Ala Thr 3740 Thr Cys Cys Gly Gly 3745 Thr Thr Cys

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
 30 Thr Gly Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr Ala Gly Cys Cys Ala
 3845 3850 3855
 35 Gly Thr Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Ala Thr Thr Cys Ala Thr
 3860 3865 3870
 40 Cys Cys Gly Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Gly
 3875 3880 3885
 45 Thr Thr Thr Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Cys
 3890 3895 3900
 50 Thr Thr Thr Cys Thr Ala Cys Gly Thr Gly Thr Thr Cys Cys Gly
 3905 3910 3915
 55 Cys Thr Thr Gly Cys Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Thr Gly
 3920 3925 3930
 60 Cys Thr Thr Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Ala
 3935 3940 3945
 Ala Gly Cys Thr Ala Cys Ala Thr Ala Thr Ala Thr Gly Thr Gly
 3950 3955 3960
 65 Ala Thr Cys Cys Gly Gly Cys Ala Ala Ala Thr Cys Gly Cys
 3965 3970 3975
 Thr Gly Ala Ala Thr Ala Thr Thr Cys Cys Thr Thr Thr Gly
 3980 3985 3990
 70 Thr Gly Ala Ala Thr Ala Thr Thr Cys Cys Thr Thr Thr Gly
 3995 4000 4005

ES 2 295 404 T3

4010 Thr Cys Thr Cys Cys Gly Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Gly Gly
 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 Cys Gly Thr Gly Ala Cys Ala Thr Thr
 4040 4045 4050
 15 Cys Ala Gly Thr Thr Cys Gly Cys Thr Gly Cys Gly Cys Thr Cys
 4055 4060 4065
 20 Ala Cys Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly
 4070 4075 4080
 25 Ala Ala Thr Gly Gly Gly Gly Thr Ala Ala Ala Thr Gly Gly
 4085 4090 4095
 30 Cys Ala Cys Thr Ala Cys Ala Gly Gly Cys Gly Cys Thr Thr
 4100 4105 4110
 35 Thr Thr Ala Thr Gly Gly Ala Thr Thr Cys Ala Thr Gly Cys Ala
 4115 4120 4125
 40 Ala Gly Gly Ala Ala Ala Cys Thr Ala Cys Cys Cys Ala Thr Ala
 4130 4135 4140
 45 Ala Thr Ala Cys Ala Ala Gly Ala Ala Ala Ala Gly Cys Cys Cys
 4145 4150 4155
 50 Gly Thr Cys Ala Cys Gly Gly Gly Cys Thr Thr Cys Thr Cys Ala
 4160 4165 4170
 55 Gly Gly Gly Cys Gly Thr Thr Thr Thr Ala Thr Gly Thr Gly Cys Gly
 4175 4180 4185
 60 Gly Gly Thr Cys Thr Gly Cys Thr Ala Thr Gly Thr Gly Gly Thr
 4190 4195 4200
 65 Gly Cys Thr Ala Thr Cys Thr Gly Ala Cys Thr Thr Thr Thr Thr
 4205 4210 4215
 70 Gly Cys Thr Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr Cys
 4220 4225 4230
 75 Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly Ala Thr Thr Thr Thr
 4235 4240 4245
 80 Cys Cys Ala Gly Thr Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Cys Thr Thr
 4250 4255 4260

ES 2 295 404 T3

5 Cys Gly Gly Ala Thr Thr Ala Thr Cys Cys Cys Gly Thr Gly Ala
4265 4270 4275

10 Cys Ala Gly Gly Thr Cys Ala Thr Thr Cys Ala Gly Ala Cys Thr
4280 4285 4290

15 Gly Gly Cys Thr Ala Ala Thr Gly Cys Ala Cys Cys Cys Ala Gly
4295 4300 4305

20 Thr Ala Ala Gly Gly Cys Ala Gly Cys Gly Gly Thr Ala Thr Cys
4310 4315 4320

25 Ala Thr Cys Ala Ala Cys Ala Gly Gly Cys Thr Thr Ala Cys Cys
4325 4330 4335

30 Cys Gly Thr Cys Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Cys Gly Ala Ala
4340 4345 4350

35 Gly Ala Cys Gly Thr Gly Cys Gly Thr Ala Ala Cys Gly Thr Ala
4355 4360 4365

40 Thr Gly Cys Ala Thr Gly Gly Thr Cys Thr Cys Cys Cys Cys Ala
4370 4375 4380

45 Thr Gly Cys Gly Ala Gly Ala Gly Thr Ala Gly Gly Gly Ala Ala
4385 4390 4395

50 Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Thr Cys Ala Ala Ala
4400 4405 4410

55 Thr Ala Ala Ala Ala Cys Gly Ala Ala Ala Gly Gly Cys Thr Cys
4415 4420 4425

60 Ala Gly Thr Cys Gly Ala Ala Ala Gly Ala Cys Thr Gly Gly Gly
4430 4435 4440

65 Cys Cys Thr Thr Thr Cys Gly Thr Thr Thr Thr Ala Thr Cys Thr
4445 4450 4455

70 Gly Thr Thr Gly Thr Thr Thr Gly Thr Cys Gly Gly Thr Gly Ala
4460 4465 4470

75 Ala Cys Gly Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Ala Gly Thr Ala
4475 4480 4485

80 Gly Gly Ala Cys Ala Ala Ala Thr Cys Cys Gly Cys Cys Gly Gly
4490 4495 4500

85 Gly Ala Gly Cys Gly Gly Ala Thr Thr Thr Gly Ala Ala Cys Gly
4505 4510 4515

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 Cys
 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

70 Thr Ala Cys Thr Thr Thr Gly Gly Cys Ala Gly Cys Gly Gly Thr
 4730 4735 4740

75 Thr Thr Gly Thr Thr Gly Thr Ala Thr Thr Gly Ala Gly Thr Thr
 4745 4750 4755

80 Thr Cys Ala Thr Thr Thr Gly Cys Gly Cys Ala Thr Thr Gly Gly
 4760 4765 4770

ES 2 295 404 T3

5 Thr Thr Ala Ala Ala Thr Gly Gly Ala Ala Ala Gly Thr Gly Ala
 4775 4780 4785

 10 Cys Cys Gly Thr Gly Cys Gly Cys Thr Thr Ala Cys Thr Ala cys
 4790 4795 4800

 15 Ala Gly Cys Cys Thr Ala Ala Thr Ala Thr Thr Thr Thr Thr Gly
 4805 4810 4815

 20 Ala Ala Ala Thr Ala Thr Cys Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Cys
 4820 4825 4830

 25 Thr Thr Thr Thr Cys Cys Thr Thr Cys Gly Cys Ala Thr Gly
 4835 4840 4845

 30 Cys Cys Cys Ala Cys Gly Cys Thr Ala Ala Ala Cys Ala Thr Thr
 4850 4855 4860

 35 Cys Thr Thr Thr Thr Cys Thr Cys Thr Thr Thr Thr Gly Gly
 4865 4870 4875

 40 Thr Thr Ala Ala Ala Thr Cys Gly Thr Thr Gly Thr Thr Thr Gly
 4880 4885 4890

 45 Ala Thr Thr Thr Ala Thr Thr Ala Thr Thr Thr Gly Cys Thr Ala
 4895 4900 4905

 50 Thr Ala Thr Thr Ala Thr Thr Thr Thr Thr Thr Cys Gly Ala Thr
 4910 4915 4920

 55 Ala Ala Thr Thr Ala Thr Cys Ala Ala Cys Thr Ala Gly Ala Gly
 4925 4930 4935

 60 Ala Ala Gly Gly Ala Ala Cys Ala Ala Thr Thr Ala Ala Thr Gly
 4940 4945 4950

 65 Gly Thr Ala Thr Gly Thr Thr Cys Ala Thr Ala Cys Ala Cys Gly
 4955 4960 4965

 70 Cys Ala Thr Gly Thr Ala Ala Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ala Cys
 4970 4975 4980

 75 Thr Ala Thr Cys Thr Ala Thr Ala Thr Ala Gly Thr Thr Gly Thr
 4985 4990 4995

 80 Cys Thr Thr Thr Cys Thr Cys Thr Gly Ala Ala Thr Gly Thr Gly
 5000 5005 5010P

 85 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 5065 5070

15 Thr Ala Ala Gly Ala Cys Cys Thr Gly Ala Thr Gly Ala Thr Thr
 5075 5080 5085

20 Thr Cys Gly Cys Thr Thr Cys Thr Thr Thr Ala Ala Thr Thr Ala
 5090 5095 5100

25 Cys Ala Thr Thr Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Thr Thr Thr Thr
 5105 5110 5115

30 Thr Ala Thr Thr Thr Ala Cys Ala Gly Cys Ala Thr Thr Gly Thr
 5120 5125 5130

35 Thr Thr Thr Cys Ala Ala Ala Thr Ala Thr Ala Thr Thr Cys Cys
 5135 5140 5145

40 Ala Ala Thr Thr Ala Ala Thr Cys Gly Gly Thr Gly Ala Ala Thr
 5150 5155 5160

45 Gly Ala Thr Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr Ala Gly Ala Ala Thr
 5165 5170 5175

50 Ala Ala Thr Cys Thr Ala Cys Thr Ala Thr Ala Gly Gly Ala Thr
 5180 5185 5190

55 Cys Ala Thr Ala Thr Thr Thr Thr Ala Thr Thr Ala Ala Ala Thr
 5195 5200 5205

60 Thr Ala Gly Cys Gly Thr Cys Ala Thr Cys Ala Thr Thr Ala Thr
 5210 5215 5220

65 Ala Thr Thr Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala Thr Thr Thr Thr Thr
 5225 5230 5235

70 Thr Ala Gly Gly Gly Thr Ala Ala Thr Thr Ala Thr Cys Cys Ala
 5240 5245 5250

75 Gly Ala Ala Thr Thr Gly Ala Ala Ala Thr Ala Thr Cys Ala Gly
 5255 5260 5265

80 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
 S300 S305 S310

10 Cys Ala Cys Ala Ala Thr Gly Thr Ala Cys Cys Ala Thr Thr Thr
 S315 S320 S325

15 Thr Ala Gly Thr Cys Ala Thr Ala Thr Cys Ala Gly Ala Thr Ala
 S330 S335 S340

20 Ala Gly Cys Ala Thr Thr Gly Ala Thr Thr Ala Ala Thr Ala Thr
 S345 S350 S355

25 Cys Ala Thr Thr Ala Thr Thr Gly Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys
 S360 S365 S370

30 Ala Gly Gly Cys Thr Thr Thr Ala Ala Thr Thr Thr Thr Ala Thr
 S375 S380 S385

35 Thr Ala Ala Thr Thr Ala Thr Thr Cys Thr Gly Thr Ala Ala Gly
 S390 S395 S400

40 Thr Gly Thr Cys Gly Thr Cys Gly Gly Cys Ala Thr Thr Thr Ala
 S405 S410 S415

45 Thr Cys Thr Cys Thr Thr Thr Ala Thr Cys Cys Thr Thr Ala Cys
 S420 S425 S430

50 Cys Thr Ala Thr Thr Gly Thr Thr Thr Gly Thr Cys Gly Cys Ala
 S450 S455 S460

55 Ala Gly Thr Thr Thr Gly Cys Gly Thr Gly Thr Thr Ala Thr
 S465 S470 S475

60 Ala Thr Ala Thr Cys Ala Thr Thr Ala Ala Ala Ala Cys Gly Gly
 S480 S485 S490

Thr Ala Ala Thr Ala Gly Ala Thr Thr Gly Ala Cys Ala Thr Thr
 S495 S500 S505

55 Thr Gly Ala Thr Thr Cys Thr Ala Ala Thr Ala Ala Ala Thr Thr
 S510 S515 S520

60 Gly Gly Ala Thr Thr Thr Thr Thr Gly Thr Cys Ala Cys Ala Cys
 S525 S530 S535

ES 2 295 404 T3

ES 2 295 404 T3

5 Ala Thr Gly Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Thr Gly Gly
 5795 5800 5805
 10 Cys Cys Cys Gly Gly Ala Thr Gly Ala Ala Thr Ala Cys Thr Thr
 5810 5815 5820
 15 Gly Gly Ala Thr Ala Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Thr Gly Ala
 5825 5830 5835
 20 Ala Gly Ala Ala Gly Ala Thr Ala Ala Ala Thr Gly Cys Thr Thr
 5840 5845 5850
 25 Gly Cys Thr Gly Cys Ala Thr Ala Ala Ala Gly Thr Thr Thr Gly
 5855 5860 5865
 30 Thr Gly Ala Thr Ala Cys Ala Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys
 5870 5875 5880
 35 Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Thr Gly Gly Thr
 5885 5890 5895
 40 Cys Gly Cys Cys Gly Cys Ala Ala Cys Ala Gly Thr Ala Cys
 5900 5905 5910
 45 Gly Ala Cys Cys Cys Cys Cys Cys Gly Gly Cys Gly Cys Thr Gly
 5915 5920 5925
 50 Cys Gly Cys Gly Thr Gly Cys Ala Cys Gly Gly Cys Thr Gly Gly
 5930 5935 5940
 55 Gly Thr Ala Cys Cys Ala Cys Thr Gly Gly Ala Gly Cys Cys Ala
 5945 5950 5955
 60 Gly Gly Ala Cys Thr Gly Cys Gly Ala Gly Thr Gly Cys Thr Gly
 5960 5965 5970
 65 Cys Cys Gly Cys Cys Gly Cys Ala Ala Cys Ala Cys Gly Ala
 5975 5980 5985
 70 Gly Thr Gly Cys Gly Cys Gly Cys Cys Gly Gly Gly Cys Cys Thr
 5990 5995 6000
 75 Gly Gly Gly Cys Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys
 6005 6010 6015
 80 Gly Thr Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Cys Ala Ala Cys Ala Ala
 6020 6025 6030
 85 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 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 Thr
 6125 6130 6135
 30 Ala Gly Ala Ala Cys Ala Thr Cys Ala Thr 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 Ala Cys Gly Thr Cys Gly Ala
 6215 6220 6225
 60 Cys Ala 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
 70 Thr Cys Cys Gly Gly Ala Ala Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly Gly
 6260 6265 6270
 75 Gly Gly Gly Ala Cys Cys Gly Thr Cys Ala Gly Thr Cys Thr Thr
 6275 6280 6285
 80 Cys Cys Thr Cys Thr Thr Cys 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 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375
 5 Cys Ala Thr Gly Ala Thr Cys Thr Cys Cys Gly Gly Ala Cys
 10 Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Thr Cys Ala Cys Ala Thr Gly
 15 Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Ala Cys Gly Thr
 20 Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Gly Ala Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala
 25 Thr Gly Ala Gly Gly Thr Cys Ala Ala Gly Thr Thr Cys Ala Ala
 30 Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys Gly Gly
 35 Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Thr Ala Ala
 40 Thr Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Cys Ala Ala Ala Gly Cys Cys
 45 Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Ala Cys Gly Thr Ala Cys Cys Gly
 50 Thr Gly Thr Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys Gly Thr Cys Cys Thr
 55 Cys Ala Cys Cys Gly Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala
 60 Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Cys Thr Gly Ala Ala Thr Gly Gly
 655 Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly Thr Ala Cys Ala Ala Gly Thr Gly
 6530 6535 6540 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 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 Cys Gly Ala
 6755 6760 6765
 70 Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys Thr Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr
 6770 6775 6780
 75 Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Cys Thr Cys Ala Cys
 6785 6790 6795
 80 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 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

15 Thr Cys Thr Gly Cys Ala Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys Thr Ala
 6860 6865 6870

20 Cys Ala Cys Gly Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr
 6875 6880 6885

25 Cys Thr Cys Cys Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Cys Gly Gly Gly
 6890 6895 6900

30 Thr Ala Ala Ala Thr Ala Ala Thr Gly Gly Ala Thr Cys Cys Gly
 6905 6910 6915

35 Cys Gly Gly Ala Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Ala
 6920 6925 6930

40 Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Ala Ala Gly Cys Cys Cys Gly
 6935 6940 6945

45 Ala Ala Ala Gly Gly Ala Ala Gly Cys Thr Gly Ala Gly Thr Thr
 6950 6955 6960

50 Gly Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys
 6965 6970 6975

55 Thr Gly Ala Gly Cys Ala Ala Thr Ala Ala Cys Thr Ala Gly Cys
 6980 6985 6990

60 Ala Thr Ala Ala Cys Cys Cys Cys Thr Thr Gly Gly Gly Cys Cys
 6995 7000 7005

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

65 Gly Ala Ala Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Ala Cys Cys Gly Cys
 7040 7045 7050

Thr Cys Thr Thr Cys Ala Cys Gly Cys Thr Cys Thr Cys Ala
 7055 7060 7065

ES 2 295 404 T3

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

45 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

50 <400> 32

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

His His

<210> 33

<211> 18

60 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

65 <220>

<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 |
| 1 | | | | | 5 | | | | | | 10 | | | | | 15 |

5

Pro Leu

<210> 34

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 34

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Ser | Ala | Asp | Cys | Tyr | Phe | Asp | Ile | Leu | Thr | Lys | Ser | Asp | Val | Cys | Thr |
| 20 | | | | | | | | | | | | | | | | 15 |
| | 1 | | | | 5 | | | | | | 10 | | | | | |

25 **Ser Ser**

<210> 35

<211> 18

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 35

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Ser | Asp | Asp | Cys | Met | Tyr | Asp | Gln | Leu | Thr | Arg | Met | Phe | Ile | Cys | Ser |
| 40 | | | | | | | | | | | | | | | | 15 |
| | 1 | | | | 5 | | | | | | 10 | | | | | |

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 | | | | | | | | | | | | | | | | 15 |
| | 1 | | | | 5 | | | | | | 10 | | | | | |

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 |
| Gly Leu |

15 <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 |
| Ser Pro |

35 <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 |
| Phe Phe |

55 <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>
10 <223> Conectores de poliglicina
<220>
<221> característica_misc
15 <222> (4)..(4)
<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

35 <400> 42

gggcgggg 8

40 <210> 43
<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
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

15 Pro Leu Xaa

<210> 45

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Enlace peptídico

<220>

<221> característica_misc

30 <222> (1)..(1)

<223> Xaa = un enlace peptídico

Dominio Fc unido en la posición 1 al N-terminal

35 <400> 45

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

Asp Pro Leu

45 <210> 46

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Enlace peptídico

55

<220>

<221> característica_misc

<222> (19)..(19)

<223> Xaa = un enlace peptídico

60

<220>

<221> característica_misc

<222> (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

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

15 <210> 47
<211> 38
<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> (20)..(20)
<223> Xaa = un enlace peptídico

40 <400> 47

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 45 | Xaa | Leu | Pro | Gly | Cys | Lys | Trp | Asp | Leu | Leu | Ile | Lys | Gln | Trp | Val | Cys |
| | 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | | |
| 50 | Asp | Pro | Leu | Xaa | Leu | Pro | Gly | Cys | Lys | Trp | Asp | Leu | Leu | Ile | Lys | Gln |
| | | | | | 20 | | | | 25 | | | | 30 | | | |
| 55 | 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

15 <210> 49

15 <211> 19

15 <212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

20 <220>

20 <223> Enlace peptídico

25 <220>

25 <221> característica_misc

25 <222> (1)..(1)

25 <223> Xaa = un enlace peptídico

30 Dominio Fc unido en la posición 1 al N-terminal

35 <400> 49

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

40 Thr Ser Ser

45 <210> 50

45 <211> 36

45 <212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

50 <220>

50 <223> Enlace peptídico

55 <220>

55 <221> característica_misc

55 <222> (18)..(18)

55 <223> Xaa = un enlace peptídico

60 <220>

60 <221> característica_misc

60 <222> (36)..(36)

60 <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 |
| | | | | | | | | | | 25 | | | | | | 30 |
| | 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 |
| | Ser | Ser | Xaa | Ser | Ala | Asp | Cys | Tyr | Phe | Asp | Ile | Leu | Thr | Lys | Ser | Asp |
| | | | | | | | | | | 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

5 <400> 52

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

10 Gly Leu Xaa

<210> 53

15 <211> 19

<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 <400> 53

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Enlace peptídico

45 <220>

<221> característica_misc

50 <222> (19)..(19)

<223> Xaa = un enlace peptídico

<220>

55 <221> característica_misc

<222> (38)..(38)

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

60 65

ES 2 295 404 T3

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

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 15 | Pro | Val | Tyr | Gln | Gly | Trp | Trp | Asp | Thr | Leu | Thr | Lys | Leu | Tyr | Ile | Trp |
| | 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

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 35 | Trp | Leu | Asp | Gly | Gly | Trp | Arg | Asp | Pro | Leu | Ile | Lys | Arg | Ser | Val | Gln |
| | 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

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 55 | Gly | His | Gln | Gln | Phe | Lys | Trp | Asp | Leu | Leu | Thr | Lys | Gln | Trp | Val | Gln |
| | 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

| | | |
|---|--|----|
| <212> ADN | | |
| <213> Secuencia artificial | | |
| 5 <220> | | |
| <223> Oligonucleótidos | | |
| | <400> 72 | |
| 10 tcgaccccac 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 tatgtgggt gcttgtggc cggtccgtg ggaatgttc aaagaaggta gaggcggtgg | 60 | |
| | gg | 63 |
| 30 <210> 74 | | |
| <211> 64 | | |
| <212> ADN | | |
| 35 <213> Secuencia artificial | | |
| | <220> | |
| <223> Oligonucleótidos | | |
| 40 <400> 74 | | |
| | tcgaccccac cgcctccacc ttgttgaaa cattccacg ggaacggcca acaagcaccc | 60 |
| | caca | 64 |
| | <210> 75 | |
| <211> 62 | | |
| <212> ADN | | |
| 50 <213> Secuencia artificial | | |
| | <220> | |
| 55 <223> Oligonucleótidos | | |
| | <400> 75 | |
| | tatggttccg ttctgtgacc tgctgactaa acactgttc gaagctggta gaggcggtgg | 60 |
| | gg | 62 |
| | <210> 76 | |
| <211> 64 | | |
| <212> ADN | | |
| 65 <213> Secuencia artificial | | |

ES 2 295 404 T3

| | | |
|-------------------------------|---|----|
| <220> | | |
| <223> Oligonucleótidos | | |
| 5 <400> 76 | | |
| | tcgaccac cgcctccacc agcttcgaaa cagtgttag tcagcaggc acagaacgga | 60 |
| | acca | 64 |
| 10 <210> 77 | | |
| <211> 74 | | |
| <212> ADN | | |
| 15 <213> Secuencia artificial | | |
| <220> | | |
| <223> Oligonucleótidos | | |
| 20 <400> 77 | | |
| | tatgggttct cgttgtaaat acaaattggga cgttctgact aaacagtgtt tccaccacgg | 60 |
| 25 tggaggcggt gggg | | 74 |
| | <210> 78 | |
| <211> 76 | | |
| 30 <212> ADN | | |
| <213> Secuencia artificial | | |
| <220> | | |
| 35 <223> Oligonucleótidos | | |
| <400> 78 | | |
| | tcgaccac cgcctccacc gtggtgaaa cactgttag tcagaacgac ccattgtat | 60 |
| 40 ttacaacgag aacca | | 76 |
| | <210> 79 | |
| <211> 74 | | |
| 45 <212> ADN | | |
| <213> Secuencia artificial | | |
| <220> | | |
| 50 <223> Oligonucleótidos | | |
| <400> 79 | | |
| | tatgctgccg gggtgtaaat gggacctgct gatcaaacag tgggttgat acccgctggg | 60 |
| | tggaggcggt gggg | 74 |
| | <210> 80 | |
| 60 <211> 76 | | |
| <212> ADN | | |
| <213> Secuencia artificial | | |
| 65 <220> | | |
| <223> Oligonucleótidos | | |

ES 2 295 404 T3

| | | |
|----------|---|----------|
| <400> 80 | | |
| 5 | tcgaccccac cgcctccacc cagcgggtca caaacccact gtttgcgtcag caggcccattacaaccccg gcagca | 60 76 |
| | | |
| <210> 81 | | |
| 10 | <211> 74 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| 15 | <220> | |
| | <223> Oligonucleótidos | |
| | | |
| <400> 81 | | |
| 20 | tatgtctgct gactgttact tcgacatcct gactaaatct gacgtttgta cttcttctgg tggaggcggt gggg | 60 74 |
| | | |
| 25 | <210> 82 | |
| | <211> 76 | |
| | <212> ADN | |
| 30 | <213> Secuencia artificial | |
| | | |
| 35 | <220> | |
| | <223> Oligonucleótidos | |
| | | |
| 40 | <400> 82 | |
| | tcgaccccac cgcctccacc agaagaagta caaacgtcag atttagtcag gatgtcgaag taacagtca gacaca | 60 76 |
| | | |
| 45 | <210> 83 | |
| | <211> 74 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| 50 | <220> | |
| | <223> Oligonucleótidos | |
| | | |
| 55 | <400> 83 | |
| | tatgtctgac gactgtatgt acgaccagct gactcgatg ttcatctgtt ctaacctggg tggaggcggt gggg | 60 74 |
| | | |
| 60 | <210> 84 | |
| | <211> 74 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| 65 | <220> | |
| | <223> Oligonucleótidos | |

ES 2 295 404 T3

| | | |
|-------|--|----|
| <400> | 84 | |
| | tcgaccccac cgccctccacc caggtagaa cagatgaaca tacgagtcag ctggcgtac | 60 |
| 5 | atacagtcgt cagaca | 76 |
| | | |
| <210> | 85 | |
| 10 | <211> 74 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| 15 | <220> | |
| | <223> Oligonucleótidos | |
| | | |
| <400> | 85 | |
| 20 | tatggacctg aactgtaaat acgacgaact gacttacaaa gaatgggtgc agttcaacgg | 60 |
| | tggaggcggt gggg | 74 |
| | | |
| 25 | <210> 86 | |
| | <211> 76 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| 30 | <220> | |
| | <223> Oligonucleótidos | |
| 35 | <400> 86 | |
| | tcgaccccac cgccctccacc gttgaactga caccattctt tgtaagtca ttgcgttat | 60 |
| | ttacagttca ggtcca | 76 |
| 40 | <210> 87 | |
| | <211> 74 | |
| 45 | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| | | |
| <220> | | |
| 50 | <223> Oligonucleótidos | |
| | | |
| <400> | 87 | |
| | tatgttccac gactgtaaat acgacacctgct gactcgtcag atggttgtc acggctggg | 60 |
| 55 | tggaggcggt gggg | 74 |
| | | |
| <210> | 88 | |
| 60 | <211> 76 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| 65 | <220> | |
| | <223> Oligonucleótidos | |

ES 2 295 404 T3

| | | |
|----------|--|----|
| <400> 88 | | |
| | tcgaccccac cgcctccacc cagaccgtga caaacatct gacgagttag caggcgat | 60 |
| 5 | ttacagtcgt ggaaca | 76 |
| | | |
| | <210> 89 | |
| 10 | <211> 74 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| 15 | <220> | |
| | <223> Oligonucleótidos | |
| | | |
| | <400> 89 | |
| 20 | tatgcgttaac cactgttct gggaccacct gctgaaacag gacatctgtc cgtctccgg | 60 |
| | tggaggcggt gggg | 74 |
| | | |
| 25 | <210> 90 | |
| | <211> 76 | |
| | <212> ADN | |
| 30 | <213> Secuencia artificial | |
| | | |
| | <220> | |
| | <223> Oligonucleótidos | |
| 35 | <400> 90 | |
| | tcgaccccac cgcctccacc cggagacgga cagatgtcct gttcagcag gtggtcccag | 60 |
| 40 | aaacagtgg tacgca | 76 |
| | | |
| | <210> 91 | |
| | <211> 74 | |
| 45 | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| | | |
| | <220> | |
| 50 | <223> Oligonucleótidos | |
| | | |
| | <400> 91 | |
| | tatggctaac cagtgtggt gggactctct gctgaaaaaa aacgttgt aattctcgg | 60 |
| 55 | tggaggcggt gggg | 74 |
| | | |
| 60 | <210> 92 | |
| | <211> 76 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| 65 | <220> | |
| | <223> Oligonucleótidos | |

ES 2 295 404 T3

| | | |
|----------|--|------------------|
| <400> 92 | | |
| 5 | tcgaccccac cgccctccacc gaagaattca caaacgtttt tttcagcag agagtcccac caacactgg tagcca | 60 76 |
| <210> 93 | | |
| <211> 74 | | |
| 10 | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| <220> | | |
| 15 | <223> Oligonucleótidos | |
| <400> 93 | | |
| 20 | tatgttccac gactgcaa at gggacctgct gaccaaa acag tgggttgcc acggtctggg tggaggcggt gggg | 60 74 |
| <210> 94 | | |
| <211> 76 | | |
| 25 | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| <220> | | |
| 30 | <223> Oligonucleótidos | |
| <400> 94 | | |
| 35 | tcgaccccac cgccctccacc cagaccgtgg caaacccact gttggtcag caggtcccat ttgcagtctg ggaaca | 60 76 |
| <210> 95 | | |
| 40 | <211> 141 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia artificial | |
| <220> | | |
| 45 | <223> Vector pAMG21-RANK-Fc | |
| <400> 95 | | |
| 50 | ctaattccgc tctcacctac caaacaatgc cccccctgcaa aaaataaaatt catataaaaa acatacagat aaccatctgc ggtgataaaat tatctctggc ggtgttaca taaaataccac tggcggtgat actgagcaca t | 60 120 141 |
| <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 gttgaaattc ggtac 55

5

<210> 97

<211> 1546

10 <212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> pAMG21

<400> 97

| | |
|----|--|
| 20 | gcgttaacgta tgcattggct ccccatgcga gagtagggaa ctgccaggca tcataataaaa 60 |
| | cgttggctc agtcgaaaza ctgggccttt cgttttatct gttgtttgtc ggtgaacgct 120 |
| | cttcctgagta ggacaaaatcc gccggggagcg gatttgaacg ttgcgaagca acggcccccga 180 |
| 25 | gggtggcggg caggacgccc gccataaact gccaggcatac aaattaagca gaaggccatc 240 |
| | ctgacggatg gccttttgc gtttctacaa actcttttgt ttatttttctt aaatacattc 300 |
| | aaatatggac gtctgtactta acttttaag tatggcaat caattgttcc tgtaaaaatt 360 |
| 30 | gcttttagaaa tactttggca gcgggtttgtt gtattgagtt tcatttgcgc attggtaaaa 420 |
| | tggaaagtga ccgtgcgcctt actacagcct aatatttttg aaatatcccc agagcttttt 480 |
| | ccttcgcattt cccacgcataa acattctttt tctcttttgg tttaatcggtt gtttgatttt 540 |
| 35 | ttatttgcta tatttatttt tcgataattt tcaactagag aaggaacaat taatgtttagt 600 |
| | tttcatacacg catgtaaaaaa taaactatct atatagttgtt ctttctctga atgtgcaaaaa 660 |
| | ctaagcatcc cgaagccattt attagcgtta tgaatagggaa aactaaaccc zgtgataaga 720 |
| 40 | cctgtatgatt tcgctttttt aattacattt ggagattttt tatttacagc attgtttttca 780 |
| | aatatattcc aatttaatccgg tgaatgatttgg gagtttagaat aatctactat aggatcatat 840 |
| | tttatttaat tagcgtcatc ataatattgc ctccattttt taggtaattt atccagaattt 900 |
| 45 | gaaatatccat agaatgagga taaatgtatcg cgagtaata atattcacaa 960 |
| | tgtaccattt tagtcatatc agataaagcat tgattaatat cattattgtt tctacaggct 1020 |
| | ttaattttat taatttattct gtaatgttgc tcggcattttt tgcgtgttcat accccatctt 1080 |
| 50 | ttatccctac ctattgttttgc tgcgtgttcat atatcattaa aacggtaata 1140 |
| | gattgacatt tgattctaat aatttggatt tttgtcacac tattatatcg cttgaaatac 1200 |
| | aatttggtaa catmaagtacc tgcgtgttcat atatcattaa aacggtaata 1260 |
| 55 | tagtcgatccatc atcgatttga ttcttagattt gttttacta attaaaggag gaataaacata 1320 |
| | tggtaacgc gttggaaattc gagtcacta gtgtcgacct gcagggttacc atggaaagctt 1380 |
| 60 | actcgaggat ccgcggaaag aagaagaaga agaagaagaagc ccgaaggaa gctgagttgg 1440 |
| | ctgcgtccac cgctgagcaa taactagcat aaccccttgg ggcctctaaa cgggtcttgc 1500 |
| | gggggtttttt gctgaaagga ggaaccgcgc ttcacgtctt tcacgc 1546 |

65

<210> 98

<211> 872

ES 2 295 404 T3

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> GM221
 <400> 98
 10
 ttatttcgt gcggccgcac cattatcacc gccagaggta aactagtcaa cacgcacggt 60
 gtttagatatt tatcccttgc ggtgatagat tgagcacatc gatttgattc tagaaggagg 120
 15 gataatatat gagcacaaaa zagaaccat taacacaaga gcagcttgag gacgcacgtc 180
 gccttaaagc aatttatgaa aaaaagaaaa atgaacttgg cttatcccag gaatctgtcg 240
 cagacaagat gggatgggg cagtcaggcg ttgtgtctt atttaatggc atcaatgcat 300
 20 taaatgctt taacgccgc ttgcttacaa aatttctcaa agtttagcgtt gaagaattta 360
 gcccctcaat cgccagagaa tctacgagat gtatgacgc gtttgtatgc agccgtca 420
 tagaagttagtac ctgttttttc tcatgttcag gcaggatgt tctcacctaa 480
 25 gcttagaacc tttaccaaaag gtgatgcgga gagatggta agcacaaacca aaaaagccag 540
 tgattctgca ttctggctt aggttgaagg taattccatg accgcaccaa caggctccaa 600
 30 gccaagcttt cctgacggaa tgtaattct cgttgaccct gagcaggctg ttgagccagg 660
 tgatttctgc atagccagac ttgggggtga tgagtttacc ttcaagaaac tgatcaggga 720
 tagcggtcag gtgtttttac aaccactaaa cccacagtac ccaatgtcc catgcaatga 780
 35 gagttgttcc gtgtggggaa sagttatcgc tagtcagtgg cctgaagaga cgtttggctg 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

| | | |
|----|---|-----------|
| | ggcgaaaacc gacgtccatc gaatggtgca aaactttcg cggtatggca tgatagcgcc | 60 |
| 5 | cggaagagag tcaattcagg gtggtgaatg tgaaaccagt aacgttatac gatgtcgacg | 120 |
| | agtatgccgg tgtctcttat cagaccgttt cccgcgttgt gaaccaggcc agccacgtt | 180 |
| 10 | ctgcgaaaaac gcgggaaaaa gtcgaagcgg cgatggcgg a gctgaattac attcccaacc | 240 |
| | gcgtggcaca acaactggcg ggcaaxcagt cgctcctgat tggcgttgcc acctccagtc | 300 |
| 15 | tggccctgca cgccgcgtcg caaaattgtcg cggcgattaa atctcgccgatcaactgg | 360 |
| | gtgcgcgt ggtgggtgtcg atggtagaac gaagcggcg cgaagcctgt aaagcggcgg | 420 |
| 20 | tgcacaatct tctcgccaa cgccgtcagtggcgt ggcgtatcat taactatccg ctggatgacc | 480 |
| | aggatgccat tgctgtggaa gctgcctgca ctaatgttcc ggcgttattt cttgtatgtt | 540 |
| 25 | ctgaccagac acccatcaac agtattatccg tctccatga agacggatcg cgactggcgg | 600 |
| | tggagcatct ggtcgcatcg ggtcaccaggc aaatcgccgt gtttagcgggc ccattaagtt | 660 |
| 30 | ctgtctcgcc gcgtctgcgt ctggctggct ggcataaata tctcaactcg aatcaaattc | 720 |
| | agccgatagc ggaacgggaa ggcgactggc gtgcctatgc cggttttcaa caaaccatgc | 780 |
| 35 | aaatgctgaa tgagggcatc gttcccactg cgatgctggc tgccaaacgat cagatggcgc | 840 |
| | tgggcgcaat ggcgcgcatt accgagtcgg ggctgcgcgt tggcggat atctcggttag | 900 |
| 40 | tgggatacga cgataccgaa gacagtcat gttatatccc gccgttaacc accatcaaacc | 960 |
| | aggatttcg cctgctgggg caaaccaggc tggaccgcgt gctgcactc tctcaggggcc | 1020 |
| 45 | aggcggtgaa gggcaatcag ctgttgccccg tctcaactggc gaaaagaaaa accaccctgg | 1080 |
| | cgc cccaaatac gcaaaaccgc tctccccgcg cgttggccga ttcattaaatg cagctggcac | 1140 |
| 50 | gacaggttcc cgcactggaa agcggacagt aaggtaaccat aggatccagg cacagga | 1197 |

<210> 100

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Moduladores de TALL-1

50

<220>

<221> característica_misc

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

55

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

<220>

<221> característica_misc

60

<222> (6)..(6)

<223> Xaa (posición 6) es un resto aminoácido;

<220>

<221> característica_misc

65

<222> (8)..(8)

<223> Xaa (posición 8) es treonilo o isoleucilo;

ES 2 295 404 T3

<210> 102
<211> 14
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Modulador de TALL-1

<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>
20 <221> característica_misc
<222> (6 y)..(7)
<223> Xaa (posición 6, 7) es un resto hidrófobo;

25 <220>
<221> característica_misc
<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 | Xaa |
| 1 | | | | | 5 | | | | 10 | | | | | |

35 <210> 103
<211> 14
<212> PRT
40 <213> Secuencia artificial

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

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)..(1)
50 <223> Xaa (posición 1) está ausente o es un resto aminoácido;

<220>
55 <221> característica_misc
<222> (2 y)..(14)
<223> Xaa (posición 2, 14) es un resto hidrófobo neutro;

60 <220>
<221> característica_misc
<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>

<221> característica_misc

65 <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 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>

<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)..(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);

<220>
20 <221> característica_misc
<222> (10)..(10)

25 <223> Xaa (posición 10) es K, R o H (prefiriéndose K);

<220>
30 <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>
35 <221> característica_misc
<222> (13)..(13)

<223> Xaa (posición 13) es C, un resto hidrófobo neutro, o está ausente (prefiriéndose V);

<220>
40 <221> característica_misc
<222> (14)..(14)

45 <223> Xaa (posición 14) es cualquier resto aminoácido o está ausente.

<400> 109

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Xaa | Xaa | Xaa | Lys | Xaa | Asp | Xaa | Leu | Xaa | Xaa | Gln | Xaa | Xaa | Xaa |
| 50 | 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | |

<210> 110
<211> 5
55 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

60 <223> Modulador de TALL-1

<400> 110

| | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Pro | Phe | Pro | Trp | Glu |
| 65 | 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

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

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 35 40 45

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
25 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
30 85 90 95

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
35 100 105 110

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
40 115 120 125

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
45 145 150 155 160

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
50 165 170 175

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
55 195 200 205

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
60 210 215 220

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>
 10 <223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1
 <400> 112

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

90 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>

10 <223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

<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

40 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

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

50 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

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

60 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

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 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 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>

10 <223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1

<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 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

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

40 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

45 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

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

60 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

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 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 | Tys 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 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

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

15

Ser Asn Leu 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

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

60

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
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> 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 Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 15 20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 80 225 230 235 240

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 85 245 250

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

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

15

His Gly Leu 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

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

45

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

50

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

55

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

60

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

65

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

| | |
|----|--|
| 15 | Met Arg Asn His Cys Phe Trp Asp His Leu Leu Lys Gln Asp Ile Cys |
| | 1 5 10 15 |
| 20 | Pro Ser Pro Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro |
| | 20 25 30 |
| 25 | Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe |
| | 35 40 45 |
| 30 | Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val |
| | 50 55 60 |
| 35 | 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 |
| 50 | Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val |
| | 115 120 125 |
| 55 | Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala |
| | 130 135 140 |
| 60 | Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg |
| | 145 150 155 160 |
| 65 | Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly |
| | 165 170 175 |
| 70 | Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro |
| | 180 185 190 |
| 75 | Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser |
| | 195 200 205 |
| 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 |

<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 15

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

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 15 35 40 45

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 20 50 55 60

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 25 65 70 75 80

ASN Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 30 85 90 95

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 35 100 105 110

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 40 115 120 125

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 45 130 135 140

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
 50 165 170 175

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 55 180 185 190

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 60 195 200 205

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 65 210 215 220

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 70 225 230 235 240

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 75 245 250

60 <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 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

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

5 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
 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

40 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 165 170 175

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

50 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 210 215 220

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>
 10 <223> Peptidocuerpos inhibidores de TALL-1
 <400> 124

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

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Met Phe His Asp Cys Lys Trp
 35 40 45

Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys His Gly Leu 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

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 85 90 95

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

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 130 135 140

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

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 180 185 190

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

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

25 <210> 127
<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

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>

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

55 <220>

<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

<210> 137

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 137

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

Ala Pro

20 <210> 138

<211> 18

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 138

35 Ala Tyr Gln Thr Trp Phe Trp Asp Ser Leu Thr Arg Leu Trp Leu Ser
 1 5 10 15

Thr Thr

<210> 139

40 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

50 <400> 139

55 Ser Gly Gln His Phe Trp Trp Asp Leu Leu Thr Arg Ser Trp Thr Pro
 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
5 Leu Gly Val Gly Gln Lys Trp Asp Pro Leu Thr Lys Gln Trp Val Ser
 1 5 10 15
 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
 Val Gly

<210> 142
25 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

<400> 142
35 Cys Arg Gln Gly Ala Lys Phe Asp Leu Leu Thr Lys Gln Cys Leu Leu
 1 5 10 15
 Gly Arg

40 <210> 143
45 <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
 Ser Gln

60 <210> 144
65 <211> 18
 <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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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

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

Glu Val

20 <210> 149
<211> 18
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
30 <400> 149

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 35 | Arg | Cys | Trp | Asn | Gly | Lys | Trp | Asp | Leu | Leu | Thr | Lys | Gln | Cys | Ile | His |
| | 1 | | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 |

Pro Trp

40 <210> 150
<211> 18
<212> PRT
45 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos
50 <400> 150

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 55 | Asn | Arg | Asp | Met | Arg | Lys | Trp | Asp | Pro | Leu | Ile | Lys | Gln | Trp | Ile | Val |
| | 1 | | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 |

Arg Pro

60 <210> 151
<211> 18
<212> PRT
65 <213> Secuencia artificial

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

ES 2 295 404 T3

<400> 151

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ala | Ala | Ala | Ala | Thr | Trp | Asp | Leu | Leu | Thr | Lys | Gln | Trp | Leu | Val |
| 1 | | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 |

5

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>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

35

<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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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

40 <212> PRT

<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

<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

50 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<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

<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 | | | | | | | | | | | | | | | | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | 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

45 Gln Leu Asp Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Lys Val Cys

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | | 15 |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|

 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 | | | | | | | | | | | | | | | | 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

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

Leu Arg

<210> 185

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

20 <400> 185

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

25 Val Pro

<210> 186

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

35 <400> 186

40 Gly His Gly Thr Pro Trp Trp Asp Ala Leu Thr Arg Ile Trp Ile Leu
1 5 10 15

Gly Val

45 <210> 187

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Dominios moduladores de TALL-1 preferidos

55 <400> 187

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

60

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

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| 1 | Trp | Gln | Gln | Trp | Ser | Trp | Lys | Trp | Asp | Leu | Leu | Thr | Arg | Gln | Tyr | Ile | |
| | | | | | | 5 | | | | | | 10 | | | | | 15 |

10

| | | |
|-----|-----|-----|
| Ser | Ser | Ser |
|-----|-----|-----|

15 <210> 189

<211> 882

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Dímero en tandem TALL-1 12-3

25 <400> 189

| | |
|---|-----|
| atgcctccag gctgcaagtg ggatcttctt attaagcaat gggtatgcga tccacttgga | 60 |
| tccggttctg ctactggtgg ttccggctcc accgcaagct ctggttcagg cagtgcgact | 120 |
| catatgctgc cgggttgtaa atgggacctg ctgatcaaac agtgggtttg tgacccgetg | 180 |
| ggtggaggcg gtggggtcga caaaactcac acatgtccac cttgtccagc tccggaaactc | 240 |
| ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaaccca aggacacccct catgatctcc | 300 |
| cggacccctg aggtcacatg cgtgggttg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag | 360 |
| | |
| ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcc a gacaaagcc gcgggaggag | 420 |
| cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccc tcctgcacca ggactggctg | 480 |
| aatgcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa | 540 |
| accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacccct gcccccatcc | 600 |
| cggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc | 660 |
| agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg | 720 |
| cctccctgtgc tggactccga cggcccttc ttcccttaca gcaagctcac cgtggacaag | 780 |
| agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattggc 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> 193

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Gly | Ser | Gly | Ser | Ala | Thr | Gly | Gly | Ser | Gly | Ser | Thr | Ala | Ser | Ser | Gly |
| 5 | 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | | 15 | |

| | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Ser | Gly | Ser | Ala | Thr | Xaa | Xaa |
| 10 | | | | | 20 | | |

<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 | 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | | 15 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Ser | Gly | Ser | Ala | Thr | Xaa | Xaa | Gly | Ser | Gly | Ser | Ala | Thr | Gly | Gly | Ser |
| 35 | | | | | 20 | | | | 25 | | | | | 30 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| | Gly | Ser | Thr | Ala | Ser | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Ala | Thr | Xaa | Xaa | |
| 40 | | | | | 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 | 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | | 15 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Thr | Pro | Cys | Val | Pro | Thr | Glu | Cys | Tyr | Asp | Leu | Leu | Val | Arg | Lys | Cys |
| 55 | | | | | 20 | | | | 25 | | | | | 30 | | |

| | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Val | Asp | Cys | Arg | Leu | Leu |
| 60 | | | | | 35 | |

<210> 196

<211> 41

65 <212> PRT

<213> Humana

ES 2 295 404 T3

<400> 196

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

5

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