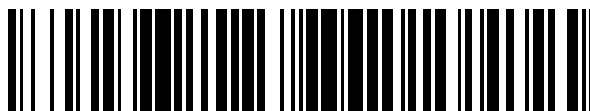


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 999**

51 Int. Cl.:
C07K 14/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06846186 .2**
96 Fecha de presentación: **30.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1945657**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.07.2008**

54 Título: **MUTEÍNAS DE SITIO DE GLUCOSILACIÓN TLR3 Y PROCEDIMIENTOS DE USO.**

30 Prioridad:
28.10.2005 US 731105 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.03.2012

73 Titular/es:
Janssen Biotech, Inc.
800/850 Ridgeview Drive
Horsham, PA 19044, US

72 Inventor/es:
DUFFY, Karen, E.;
CUNNINGHAM, Mark;
MBOW, M., Lamine y
SARISKY, Robert, T.

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 375 999 T3

DESCRIPCIÓN

Muteínas de sitio de glucosilación Tlr3 y procedimientos de uso

Campo de la invención

La presente invención se refiere a muteínas de sitio de glucosilación TLR3, a ácidos nucleicos que codifican las muteínas y a procedimientos de modular la actividad de TLR3 en una célula.

Antecedentes de la invención

Las patologías asociadas con afecciones inflamatorias representan un reto significativo en el cuidado de la salud y pueden ser dolorosas, debilitantes y letales. Por ejemplo, la sepsis y las afecciones asociadas a sepsis afectan a más de 750.000 personas anualmente en los EE.UU. con índices de mortalidad de 28-50%, dando como resultado 215.000 muertes anuales (Natanson y cols., Crit. Care Med. 26: 1927-1931 (1998); Angus y cols., Crit. Care Med. 29: 1303-1310 (2001)). Otras afecciones inflamatorias tales como las enfermedades inflamatorias del intestino (IBD) enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa afectan a más de 1 millón de personas por año en los EE.UU. (Hanauer y cols., Rev. Gastroenterol. Disord. 3: 81-92 (2003)).

Las afecciones pulmonares inflamatorias que afectan la función de pulmón tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma e infecciones del pulmón también afectan números significativos de personas en los EE.UU. COPD, por ejemplo, afecta a unos 10 millones de adultos estimados y la prevalencia está aumentando (Mapel y col., Manag. Care Interface 17: 61-66 (2004)). Las patologías asociadas con estas afecciones inflamatorias y con exacerbaciones de estas afecciones tienen impactos significativos en la salud y económicos.

La exacerbación en enfermedades pulmonares tales como asma y COPD se caracteriza por el empeoramiento de los síntomas y por un declive en la función pulmonar. Las infecciones víricas están asociadas con exacerbaciones de muchas enfermedades pulmonares (Johnston, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 152: S46-52 (1995); Bandi y cols., FEMS Immunol. Med. Microbiol. 37: 69-75 (2003)) y se cree que son una causa principal de exacerbaciones. La secreción de citocinas proinflamatorias en los pulmones tras infección vírica representa una etapa crucial en promover la respuesta inflamatoria en diversas enfermedades pulmonares (Gern y col., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 28: 731-737 (2003); Panina-Bordignon y col., Curr. Opin. Pulm. Med. 9: 104-110 (2003)).

El reconocimiento de antígenos microbianos por el sistema inmunitario del huésped está mediado a través de receptores inmunes innatos, cuya activación representa un paso importante en la iniciación de una respuesta inflamatoria. Los receptores de peaje (TLR) representan una familia de receptores inmunes innatos que juegan un papel crucial en mediar una respuesta inmune a antígenos extraños. TLR3, por ejemplo, es un receptor de reconocimiento de patrón de mamíferos que reconoce ARN de doble hebra (ds) así como el análogo de ARN de doble hebra ácido polirribonucleosinribocitidílico (poli I:C), (Alexopoulou y cols., Nature 413: 732-238 (2001)). Además, se ha mostrado que TLR3 reconoce ligandos endógenos tales como ARNm liberado de células necróticas (Kariko y cols., J. Biol. Chem. 26: 12542-12550 (2004)) indicando que la muerte celular necrótica en los sitios inflamatorios puede contribuir a activación de TLR3. Una secuencia aminoacídica humana de longitud total TLR3 y una secuencia polinucleotídica codificante se muestra en la SEC ID N.º: 1 y la SEC ID N.º: 2, respectivamente.

La activación de TLR3 por el análogo de ARN vírico poli(I:C) o por ligandos de ARNm endógenos induce secreción de citocinas y quimiocinas, un hallazgo que indica que la activación de TLR3 modula los resultados de la enfermedad durante la inflamación asociada a infección. Así, se piensa que la ligazón de TLR3 *in vivo* tiene lugar en el contexto de la infección vírica (Tabeta y cols., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 101: 3516-3521 (2004)) o de la necrosis asociada con inflamación (Kariko y cols., J. Biol. Chem. 26: 12542-12550 (2004)). En general, estos datos demuestran que la ligazón de TLR3 inicia cascadas de fosforilación y eventos de activación transcripcional que dan como resultado la producción de numerosas citocinas inflamatorias que se piensa que contribuyen a la inmunidad innata (revisada por Takeda y Akira, J. Derm. Sci. 34: 73-82 (2004)). Adicionalmente, estos datos sugieren que la activación de TLR3 sostenida puede ser un componente crítico en la modulación de enfermedades inflamatorias asociadas con infección. Los datos publicados dan respaldo a esta hipótesis como se muestra por hallazgos que asocian sobreproducción de citocinas proinflamatorias con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, asaltos de citocinas agudos asociados con infecciones (revisados por Van Amersfoort y cols., Clin. Microbiol. Rev. 16: 379-414 (2003)) y afecciones crónicas mediadas por el sistema inmune tales como artritis reumatoide (revisados por Miossec y cols., Curr. Opin. Rheumatol. 16: 218-222 (2004)) y enfermedades intestinales antiinflamatorias (revisados por Ogata e Hibi, Curr. Pharm. Des. 9: 1107-1113 (2003)).

De forma importante, está llegando a estar claro que la actividad TLR3 también juega un papel significativo en afecciones tales como síntomas de enfermedad inflamatoria del intestino, sepsis, patologías pulmonares mediadas por citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento y afecciones inflamatorias pulmonares que resultan de infiltración de células inflamatorias incrementada en tejidos pulmonares. Sin embargo, ha estado poco claro, si hay alguno, el efecto que tiene glucosilación de TLR3 sobre actividad de TLR3 y sobre las afecciones mediadas por TLR3.

Así, existe una necesidad para entender el efecto de glucosilación de TLR3 en actividad de TLR3 y para explotar esta información para desarrollar composiciones y métodos que modulen eficazmente actividad de TLR3.

Breve descripción de los dibujos

El panel (A) de la figura 1 muestra espectros de masas de MALDI-TOF de dominio extracelular de hTLR3 (ECD) y el panel (B) muestra espectros de masas MALDI-TOF de ECD de hTLR3 tratados con desglucosidasas.

La figura 2 muestra en efecto de N-glucosilación con tunicamicina en activación inducida por poli(I:C) de señalización de hTLR3 en células HEK293.

La figura 3 muestra el efecto de N-glucosilación de ECD por mutagénesis de N247, N252, o N413 en hTLR3 (SEC ID N.º: 2) en activación de señalización de hTLR3 en células. El panel (A) es un alineamiento de sitios de N-glucosilación posibles a partir de homólogos de hTLR3 seleccionados; paneles (B) y (C) son ensayos de activación de hTLR3 llevados a cabo con los mutantes de hTLR3 indicados en 10 µg/ml (B) o 2,5 µg/ml (C) del ligando de hTLR3 poli(I:C).

La Fig. 4 muestra el efecto de N-glucosilación de ECD de hTLR3 por mutagénesis de N247, N252, o N662 de hTLR3 (SEC ID N.º: 2) en activación de señalización de hTLR3 inducida por poli(I:C) en células.

Sumario de la invención

Un aspecto de la invención es una cadena peptídica que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N.º: 6 y al menos una mutación en 3 residuos de aminoácidos de un alineamiento de posición con N636 de la secuencia de aminoácidos SEC ID N.º: 6.

Otro aspecto de la invención es una cadena peptídica que comprende al menos una mutación en 3 residuos de aminoácidos de posición N636 de la secuencia de aminoácidos SEC ID N.º: 6.

Otro aspecto de la invención es una cadena peptídica que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID N.º: 14, la SEC ID N.º: 18 o la SEC ID N.º: 20.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento de modular la actividad de TLR3 en una célula que comprende disminuir glucosilación de TLR3 en la célula en la que la modulación es atenuación.

Descripción detallada de la invención

El término "homólogos" quiere decir secuencias de proteínas que tienen identidad de secuencia entre el 40 % y el 100 % para una secuencia de referencia. Los homólogos de hTLR3 incluyen cadenas peptídicas de otras especies que tienen entre el 40% y el 100% de identidad de secuencia para una secuencia de hTLR3 conocida. Los términos "homólogo a TLR3" y "TLR3" se utilizan intercambiamente por toda la memoria descriptiva y reivindicaciones.

El término "cadena peptídica" como se usa en el presente documento comprende al menos dos aminoácidos que se dan de forma natural o de forma no natural unidos por enlaces peptídicos.

El término "actividad TLR3" como se usa en el presente documento se refiere a cualesquiera actividades que tienen lugar como un resultado de unión de ligando a un homólogo de TLR3 de superficie celular o que están mediadas, en todo o en parte, por al menos una cadena peptídica homóloga de TLR3.

Las composiciones y los procedimientos de la invención son útiles en modular la actividad de homólogos de TLR3 en células tanto *in vitro* como *in vivo*. En particular, las composiciones y procedimientos de la invención pueden usarse para atenuar la señalización dependiente de TLR3 *in vivo* y los procesos biológicos asociados con la actividad de TLR3 en afecciones tales como síntomas de enfermedad inflamatoria del intestino, sepsis, patologías pulmonares mediadas por citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento y afecciones inflamatorias pulmonares que resultan de infiltración de células inflamatorias incrementada en tejidos pulmonares.

Se describe en el presente documento una cadena peptídica que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos identidad del 75 % con la secuencia de aminoácidos de SEC ID N.º: 6 y al menos una mutación dentro de 3 residuos aminoacídicos de un alineamiento de posición con N221, N226, N387, o N636 de la secuencia de aminoácidos SEC ID N.º: 6. La identidad de porcentaje entre dos cadenas peptídicas se puede determinar por alineamiento usando los ajustes por defecto del algoritmo BLASTP 2.2.12 [7-agosto-2005] con filtración de complejidad baja desactivada y usando la SEC ID N.º: 6 como la secuencia de consulta BLASTP. Las secuencias de aminoácidos de SEC ID N.º: 8, la SEC ID N.º: 10, la SEC ID N.º: 12, la SEC ID N.º: 14, la SEC ID N.º: 16, la SEC ID N.º: 18 y la SEC ID N.º: 20 son ejemplares de tales cadenas peptídicas. Tales cadenas de péptidos pueden comprender secuencias adicionales además de la forma madura mutagenizada homóloga de ECD de TLR3. Tales secuencias adicionales pueden ser, por ejemplo, péptidos señal tales como un péptido señal nativo o los dominios intracelular y transmembrana nativos del homólogo. Aquellos expertos en la técnica reconocerán otras secuencias

adicionales tales como secuencias de marca de afinidad u otras secuencias que facilitan actividad, función o purificación de TLR.

Tales cadenas peptídicas pueden fabricarse fácilmente determinando la identidad de porcentaje entre un homólogo de TLR3 y la SEC ID N.º: 6 como se describe anteriormente, seleccionando un homólogo con al menos identidad del 75% a SEC ID N.º: 6, identificando un alineamiento de posición con N221, N226, N387, o N636 de la SEC ID N.º: 6, e introduciendo al menos una mutación en 3 residuos de la posición identificada. De forma importante, el resto de sitio de glucosilación consenso de núcleo es el resto Asn-X-Ser/Thr de 3 residuos de aminoácidos. Tales mutaciones pueden ser sustituciones, deleciones, o inserciones y pueden generarse usando mutagénesis *in vitro* e *in vivo* bien conocidas en la técnica. Tales cadenas peptídicas también pueden comprender mutaciones adicionales incorporadas en el homólogo de TLR3 que no aparecen en 3 residuos de aminoácidos de un alineamiento de posición con N221, N226, N387, o N636 de la secuencia de aminoácidos SEC ID N.º: 6.

Se describe en el presente documento una cadena peptídica que comprende al menos una mutación en tres residuos de aminoácidos de posición N221, N226, N387, o N636 de la secuencia de aminoácidos SEC ID N.º: 6. Las secuencias de aminoácidos de SEC ID N.º: 8, la SEC ID N.º: 10, la SEC ID N.º: 12, la SEC ID N.º: 16, la SEC ID N.º: 18 y la SEC ID N.º: 20 son ejemplares de tales cadenas peptídicas. Tales mutaciones pueden ser sustituciones, deleciones, o inserciones y pueden generarse usando técnicas de mutagénesis *in vitro* e *in vivo* bien conocidas en la técnica. Tales cadenas peptídicas pueden comprender también secuencias adicionales como se discute anteriormente.

Se describe en el presente documento una cadena peptídica que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID N.º: 8, la SEC ID N.º: 10, la SEC ID N.º: 12, la SEC ID N.º: 14, la SEC ID N.º: 16, la SEC ID N.º: 18 o la SEC ID N.º: 20. Tales cadenas peptídicas pueden comprender también secuencias adicionales como se discute anteriormente.

En una realización la invención proporciona un ácido nucleico que codifica una cadena peptídica de la invención.

En el presente documento se describe un ácido nucleico que comprende la secuencia de ácidos nucleicos de la SEC ID N.º: 7, la SEC ID N.º: 9, la SEC ID N.º: 11, la SEC ID N.º: 13, la SEC ID N.º: 15, la SEC ID N.º: 17 o la SEC ID N.º: 19.

Los ácidos nucleicos de la invención pueden fabricarse usando técnicas *in vivo* o *in vitro* conocidas por aquellos expertos en la técnica. Tales ácidos nucleicos pueden comprender ADN y ARN. Además, tales ácidos nucleicos pueden comprender secuencias de ácidos nucleicos adicionales o pueden estar conjugados con otra clase de moléculas. Por ejemplo, tales ácidos nucleicos pueden insertarse dentro de ácidos nucleicos de vector o suministrarse a una célula o sistema para producir expresión de una cadena peptídica codificada por el ácido nucleico. Tales células o sistemas pueden ser células eucariotas, células procariotas, células de arqueobacterias, o sistemas *in vitro* libres de células tales como sistemas de transcripción y de traducción acoplados *in vitro*. Técnicas para expresión de cadena peptídica, que introducen ácidos nucleicos en vectores y suministran ácidos nucleicos a células y células o sistemas adecuados para expresión de cadenas peptídicas codificadas por un ácido nucleico se conocen bien por aquellos expertos en la técnica.

Se describe en el presente documento un procedimiento de modular la actividad TLR3 en una célula que comprende disminuir glucosilación de TLR3 en la célula usando técnicas tales como inactivation génica o marcado como diana de transcritos (*p. ej.* ARNsi). La glucosilación de TLR3 puede disminuirse, por ejemplo, proporcionando una célula con moléculas pequeñas que inhiben glucosilación de TLR3 tales como tunicamicina, proporcionando homólogos de TLR3 en los que un sitio de glucosilación se ha modificado de tal forma que no puede glucosilarse más, sobreexpresando enzimas glucolíticas en la célula y disminuyendo o inactivando expresión de glucosilasas en la célula. Las moléculas de anticuerpo o los fragmentos de anticuerpo también se pueden usar para disminuir glucosilación y actividad de TLR3. Tales moléculas de anticuerpo o fragmentos de anticuerpo pueden bloquear multimerización de ligando o de receptor uniéndose a la región de la superficie celular TLR3 que contiene residuo N221, N226, N387 o N636 de SEC ID N.º: 6. En los procedimientos de la descripción tanto N-glucosilación como O-glucosilación de homólogos de TLR3 pueden marcarse para disminuir glucosilación de TLR3.

En el presente documento se describe un procedimiento de modular actividad TLR3 en una célula que comprende proporcionar tunicamicina a la célula. La tunicamicina puede proporcionarse a una célula *in vitro* por medio de medios de cultivo (en una concentración de aproximadamente 0,2 a 0,5 µg/ml) o *in vivo* por medio de inyección intravenosa por ejemplo. Aquellos expertos en la técnica reconocerán muchos otros procedimientos y rutas por las que la tunicamicina se puede proporcionar a una célula *in vitro* o *in vivo*.

En otra realización la invención proporciona un procedimiento de modular actividad TLR3 en una célula que comprende proporcionar una cadena peptídica de la invención a la célula. Las cadenas peptídicas se pueden proporcionar a una célula, por ejemplo, suministrando la cadena peptídica al fluido o tejido que rodea una célula, introduciendo un ácido nucleico exógeno que expresa la cadena peptídica dentro la célula, por microinyección de la cadena peptídica dentro de la célula, o fusionando una célula con una segunda célula o con una vesícula que contengan la cadena peptídica. Aquellos expertos en la técnica reconocerán otros medios por los que proporcionar una cadena peptídica a una célula.

En otra realización la invención proporciona un ácido nucleico de la invención para usar en un procedimiento de modular actividad de TLR3 en una célula. Los ácidos nucleicos de la invención pueden proporcionarse a una célula a través del uso de vectores víricos, plásmidos, celulares, o vesiculares, a través del uso de microinyección, a través del uso de captación de ácidos nucleicos o de competencia que se dan en la naturaleza, a través del uso de conjugación a la molécula capaz de entrar en una célula o por cualquier otra técnica conocida por aquellos expertos en la técnica por la que se puedan introducir dentro de una célula ácidos nucleicos.

En otra realización de la invención se proporciona a la célula el ácido nucleico por transfección. La transfección de ácidos nucleicos dentro de una célula se puede llevar a cabo por una diversidad de técnicas tales como electroporación, choque químico, lipofección, fusión de vesículas y otras técnicas conocidas por aquellos expertos en la técnica.

La presente invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos específicos, comparativos no limitantes.

Ejemplo 1

Glicosilación de dominios extracelulares de hTLR3

El análisis espectroscópico de masas llevado a cabo en el ECD purificado, soluble de hTLR3 expresado recombinantemente en células HEK293 derivadas de *Homo sapiens* (número ATCC®: CRL-1573™) reveló un grado alto de heterogeneidad de carga entre especies de fragmentos de ECD de hTLR3 ionizados (Fig. 1A) y una masa de fragmento iónico promedio de 110 kD. El tratamiento de ECD de hTLR3 expresado recombinantemente con una mezcla de desglucosidasas específicas para glicosilación O-engarzada y N-engarzada seguido por análisis espectroscópicos de masas reveló que el tratamiento con desglucosidasas disminuyó la masa del fragmento iónico promedio a 94 kD (Fig. 1B). Además, la incubación del ECD de hTLR3 con ácido N-acetilneuramínico (NANAsa), O-glicosidasa DS, péptido N-glucosidasa F (PNGasa F), o con un cóctel que contiene todas estas enzimas disminuyó la tinción específica de glucoproteínas de ECD de hTLR3 aclarada por SDS-PAGE. Estos resultados indican conjuntamente que el ECD de hTLR3 está tanto N-glicosilado como O-glicosilado.

ECD de hTLR3 para análisis espectroscópicos de masas y análisis de SDS-PAGE específicos de glucoproteínas se prepararon como sigue. Primero, un ADNc (SEC ID N.º: 1) que codifica la proteína de TLR3 de *Homo sapiens* de longitud total (SEC ID N.º: 2) e idéntico al número de acceso U88879 se clonó dentro de pcDNA3.1. A continuación, un fragmento de ADNc que codifica el ECD de hTLR3 (SEC ID N.º: 3) y que consta de aminoácidos 1-703 de la hTLR3 de longitud total (SEC ID N.º: 4) se clonó dentro de pcDNA3.1. Este fragmento de ADNc se clonó dentro de pcDNA3.1 en fase y en el lado 5' de un ADNc que codifica una marca de afinidad de hexahistidina. El plásmido resultante codifica un ECD de hTLR3 recombinante que comprende una marca de hexahistidina C-terminal.

ECD de hTLR3 codificado por este plásmido se expresó, procesó y secretó por células HEK293 transfectadas transitoriamente. Las células se transfectaron y se cultivaron usando procedimientos estándar. El ECD de hTLR3 recombinante con marca de afinidad de hexahistidina carboxiterminal se purificó a partir de sobrenadante de cultivos celulares usando una resina de Ni-NTA y se purificó adicionalmente por cromatografía de intercambio iónico usando procedimientos estándar. Se predice que la mayoría de proteínas ECD de hTLR3 producidas por este procedimiento carecen de los primeros 26 residuos de péptido señal, aminoterminal debido a procesamiento proteolítico postraducciona y a secreción. La proteína ECD de hTLR3 purificada comprendió residuos de aminoácidos 27 a 703 (SEC ID N.º: 6) de hTLR3 de longitud total (SEC ID N.º: 2).

El análisis espectroscópico de masas de ECD de hTLR3 purificado, recombinante se llevó a cabo como sigue. Primero, las muestras se concentraron con un concentrador de centrifugación Nanosep™ (Pall Corp., East Hills, NY), se desalaron usando C-18 Zip Tips (Millipore Corp., Billerica, MA) y se eluyeron con acetonitrilo al 50 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. 1 µl de cada muestra se co-cristalizó después con la matriz en ácido 2,5-dihidroxibenzoico en acetonitrilo/agua (50:50) conteniendo ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1 %. Los experimentos de MALDI-TOF se llevaron a cabo después usando procedimientos estándar y se registraron usando un espectrómetro de masas ABI Voyager-DE™ STR. Examinando la glicosilación, se incubó 1 µg de proteína ECD de hTLR3 purificada con una mezcla de N-glicanasa, O-glicanasa y sialidasa a 37°C durante 24 horas. Los productos de esta incubación se analizaron después por espectroscopía MALDI-TOF como se describe anteriormente.

La preparación de ECD de hTLR3 purificado por resolución de SDS-PAGE y visualización específica de glucoproteínas se llevó a cabo como sigue. Primero, se prepararon las muestras que contienen ECD de hTLR3 expresado recombinantemente solo, ECD de hTLR3 incubado con ácido N-acetilneuramínico (NANAsa), ECD de hTLR3 incubado con O-glicosidasa DS, péptido N-glicosidasa F (PNGasa F), o un cóctel que contiene todas de estas enzimas y ECD de hTLR3. Las muestras que contienen cantidades iguales de ECD de hTLR3 se resolvieron después por SDS-PAGE en un gel de gradiente de 4-12% usando procedimientos estándar y la glucoproteína se visualizó con tinción de gel de proteínas SYPRO Ruby específica de glucoproteínas (Invitrogen, Inc., Carlsbad, CA).

Ejemplo 2**Efecto de N-glucosilación en activación inducida por poli(I:C) de señalización de hTLR3 en células**

En estos experimentos, la señalización de TLR3 se ensayó usando la construcción génica comunicadora de pNF-κB-Luciferasa (Stratagene, Inc., Carlsbad, CA) transfectada transitoriamente por procedimientos estándar en células HEK293. Esta construcción comunicadora comprende un elemento de ADN sensible a NF-κB ligado a un gen comunicador de luciferasa. La activación de TLR3 por ligando poli(I:C) incrementa actividad de NF-κB y da como resultado activación de genes sensibles a NF-κB tales como el gen comunicador de luciferasa. Las células de HEK293 transfectadas con pNF-FCB-Luciferasa estaban cotransfectadas transitoriamente con el vector de control pHRL-TK que produjo constitutivamente una proteína de luciferasa derivada de *Renilla*. Un ADNc que codifica hTLR3 de longitud total se co-transfectó también transitoriamente, usando procedimientos estándar, en células HEK-293 transfectadas con el gen comunicador de luciferasa.

Después de transfección, las células se trataron con dosis no tóxicas de tunicamicina como se muestra en la Fig. 2. La tunicamicina inhibe glucosilación N-engarzada inhibiendo la unión de N-acetilglucosamina que está en el primer residuo de azúcar unido a una cadena peptídica durante la glucosilación. Las células HEK293 tratadas o control se incubaron después con 10 µg/ml del ligando de hTLR3 poli(I:C) (PIC) como se indica en la Fig. 2.

Después del tratamiento, la luciferasa expresada a partir de pNF-κB-Luciferasa y pHRL-TK se ensayó usando procedimientos estándar. Los datos se expresaron como "proporción de luciferasa" igual que la actividad de pNF-κB-Luciferasa normalizada a actividad pHRL-TK luciferasa. Los resultados se presentan como trazados de datos dispersados recogidos de 9 muestras individuales y son representativos de 3 experimentos idénticos, dirigidos independientemente.

Ejemplo 3**Efecto de inhibición de N-glucosilación de ECD de hTLR3 en activación inducida por poli(I:C) de señalización de hTLR3 en células**

Sorprendentemente, se encontro que dos sitios de N-glucosilación potencial, N247 y N413, de los muchos sitios posibles dentro de la secuencia de hTLR3 de SEC ID N.º: 2 juegan un papel crítico en señalización de hTLR3 (Fig. 3C). Adicionalmente, se encontro también que dos sitios de N-glucosilación potencial distintos en SEC ID N.º: 2, N252 y N662, juegan un papel importante en señalización de hTLR (Fig. 3B y Fig. 4). Las posiciones N247, N252, N413, y N662 en SEC ID N.º: 2 son equivalentes respectivamente a N221, N226, N387 y N636 de SEC ID N.º: 6.

El ECD de hTLR3 tiene varios sitios de glucosilación N-engarzados, en base a la presencia del resto de N-glucosilación Asn-X-Ser/Thr (Fig. 3A) en diversos homólogos TLR3. Sólo cinco de estos sitios de glucosilación N-engarzados potenciales se conservaron entre homólogos de TLR3 de *Homo sapiens*, *Pan troglodytes*, *Canis familiaris*, *Bos taurus*, *Rattus norvegicus* y *Mus musculus* (Fig. 3A) según se valoró por alineamiento CLUSTALW estándar. Los cinco sitios conservados en SEC ID N.º: 2 eran N57, N196, N247, N275 y N413. Cuatro sitios de N-glucosilación potenciales en SEC ID N.º: 2 variaron entre los diversos homólogos de TLR3 examinados (Fig. 3A). Estos cuatro sitios de N-glucosilación potenciales distintos, aunque no conservados fueron N252, N265, N291, N507, N636 y N662 de SEC ID N.º: 2.

Los residuos de asparraginas dentro de estos sitios de glucosilación N-engarzados potenciales en el ECD de hTLR3 se mutaron individualmente usando procedimientos estándar a residuos de alanina (Fig. 3 y Fig. 4). Cuatro residuos de asparragina adicionales presentes en el ECD de hTLR3 que no contienen una coincidencia para el resto de N-glucosilación Asn-X-Ser/Thr en cualquier homólogo de TLR3 se mutaron también como un control. Estos residuos eran N70, N124 y N388 de hTLR3 de longitud total (SEC ID N.º: 2). Toda mutagénesis se llevó a cabo en ADNc que codifica hTLR3 de longitud total con el fin de producir hTLR3 de longitud total, procesada y secretada con una ECD mutagenizada. Las posiciones mutadas en SEC ID N.º: 2 están indicadas en las figuras por identificación de la posición de la sustitución con alanina (*p. ej.* N70 significa que N70 se ha reemplazado con un residuo de alanina).

Los plásmidos que codifican y expresan las construcciones mutantes de ADNc de hTLR3 descritas anteriormente se transfectaron individualmente en células HEK293T. Las células transfectadas con los plásmidos que codifican moléculas de hTLR3 individuales, mutantes estaban también transfectadas simultáneamente con el comunicador pNF-κB-Luciferasa y el vector de control pHRL-TK luciferasa. Se llevaron a cabo transfecciones y cultivos celulares usando procedimientos estándar.

5 Se incubaron después células HEK293 transfectadas y control con 10 µg/ml (Fig. 3B y Fig. 4) o con 2,5 µg/ml (Fig. 3C) del ligando de hTLR3 poli(I:C) (PIC) como se indica valorando el efecto de las diversas mutaciones de hTLR3 en señalización de hTLR3. Después del tratamiento la luciferasa expresada a partir de pNF-κB-Luciferasa y pHL-TK se ensayaron usando procedimientos estándar. Los datos se expresaron como una "proporción de luciferasa" como se describe anteriormente. Los resultados se presentan como trazados de datos dispersados recogidos a partir de 6 muestras individuales.

Listado de secuencias

<110> CENTOCOR, INC.

<120> MUTEÍNAS DE SITIO DE GLUCOSILACIÓN TLR3 Y PROCEDIMIENTOS DE USO

10 <130> CEN120PCT

<140> A ASIGNARSE

<141> 30-10-2006

<140> 60/731.105

<141> 28-10-2005

15 <160> 20

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1

<211> 2710

<212> ADN

20 <213> Homo sapiens

<400> 1

```

atgagacaga ctttgccttg tatctacttt tggggggggcc ttttgcctt tgggatgctg 60
tgtgcatcct ccaccaccaa gtgcaactgt agccatgaag ttgctgactg cagccacctg 120
aagttgactc aggtaccoga tgatctaccc acaaacataa cagtgttgaa ccttaccat 180
aatcaactca gaagattacc agccgccaac ttcacaaggt atagccagct aactagcttg 240
gatgtaggat ttaacacccat ctcaaaactg gagccagaat tgtgccagaa acttcccatg 300
ttaaaagttt tgaacctcca gcacaatgag ctatctcaac tttctgataa aacctttgcc 360
ttctgcacga atttgactga actccatctc atgtccaact caatccagaa aattaaaaat 420
aatccctttg tcaagcagaa gaatttaatc acattagatc tgtctcataa tggcttgtca 480
tctacaaaat taggaactca gggttcagctg gaaaatctcc aagagcttct attatcaaac 540
aataaaattc aagcgctaaa aagtgaagaa ctggatatct ttgccaattc atctttaaaa 600
aaattagagt tgtcatcgaa tcaaattaaa gagttttctc cagggtgttt tcacgcaatt 660
ggaagattat ttggcctctt tctgaacaat gtccagctgg gtcccagcct tacagagaag 720
ctatgtttgg aattagcaaa cacaagcatt cggaatctgt ctctgagtaa cagccagctg 780
tccaccacca gcaatacaac tttcttggga ctaaagtggg caaatctcac tatgctcgat 840
ctttcttaca acaacttaaa tgtggttggt aacgattcct ttgcttggct tccacaacta 900
gaatattttc tcttagagta taataatata cagcatttgt tttctcactc tttgcacggg 960
cttttcaatg tgaggtacct gaatttgaaa cggctcttta ctaaacaag tatttccctt 1020
gcctcactcc ccaagattga tgatttttct tttcagtggc taaaatgttt ggagcacctt 1080
aacatggaag ataagatat tccaggcata aaaagcaata tgttcacagg attgataaac 1140
ctgaaatact taagtctatc caactccttt acaagtttgc gaactttgac aaatgaaaca 1200
tttgtatcac ttgctcatte tcccttacac atactcaacc taaccaagaa taaaatctca 1260
aaaatagaga gtgatgcttt ctcttgggtg ggccacctag aagtacttga cctgggcctt 1320
aatgaaattg ggcaagaact cacaggccag gaatggagag gtctagaaaa tattttcgaa 1380
atctatcttt cctacaacaa gtacctgcag ctgactagga actcctttgc cttgggtcca 1440
agccttcaac gactgatgct ccgaagggtg gcccttaaaa atgtggatag ctctccttca 1500
ccattccagc ctcttcgtaa cttgaccatt ctggatctaa gcaacaacaa catagccaac 1560
ataaatgatg acatgttgga gggctcttgag aaactagaaa ttctcgattt gcagcataac 1620
aacttagcac ggctctggaa acacgcaaac cctgggtggtc ccatttattt cctaaagggg 1680
ctgtctcacc tccacatcct taacttggag tccaacggct ttgacgagat ccagttgag 1740
gtcttcaagg atttatttga actaaagatc atcgatttag gattgaataa tttaaacaca 1800
cttccagcat ctgtctttta taatcagggt tctctaaagt cattgaacct tcagaagaat 1860
ctcataacat ccgttgagaa gaagggtttc gggccagctt tcaggaacct gactgagtta 1920

```

```

gatatgcgct ttaatccctt tgattgcacg tgtgaaagta ttgcctggtt tgtaattgg 1980
attaacgaga cccataccaa catccctgag ctgtcaagcc actacctttg caacactcca 2040
cctcactatc atgggttccc agtgagactt tttgatacat catcttgcaa agacagtgcc 2100
ccctttgaac tctttttcat gatcaatacc agtatcctgt tgatttttat ctttatttga 2160
cttctcatcc actttgaggg ctggaggata tctttttatt ggaatgttct agtacatcga 2220
gttcttggtt tcaaagaaat agacagacag acagaacagt ttgaatatgc agcatatata 2280
attcatgcct ataaagataa ggattgggtc tgggaacatt tctcttcaat ggaaaaggaa 2340
gaccaatctc tcaaattttg tctggaagaa agggactttg aggcgggtgt ttttgaacta 2400
gaagcaattg ttaacagcat caaaagaagc agaaaaatta tttttgttat aacacaccat 2460
ctattaaaag acccattatg caaaagattc aaggtacatc atgcagttca acaagctatt 2520
gaacaaaatc tggattccat tatattgggt ttccttgagg agattccaga ttataaactg 2580
aaccatgcac tctgttttgc aagaggaatg tttaaatctc actgcatctt gaactggcca 2640
gttcagaaag aacggatagg tgcctttcgt cataaattgc aagtagcact tggatccaaa 2700
aactctgtac 2710

```

<210> 2

<211> 904

5 <212> PROTEÍNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met	Arg	Gln	Thr	Leu	Pro	Cys	Ile	Tyr	Phe	Trp	Gly	Gly	Leu	Leu	Pro
1				5					10					15	
Phe	Gly	Met	Leu	Cys	Ala	Ser	Ser	Thr	Thr	Lys	Cys	Thr	Val	Ser	His
			20					25					30		
Glu	Val	Ala	Asp	Cys	Ser	His	Leu	Lys	Leu	Thr	Gln	Val	Pro	Asp	Asp
		35					40					45			
Leu	Pro	Thr	Asn	Ile	Thr	Val	Leu	Asn	Leu	Thr	His	Asn	Gln	Leu	Arg
	50					55					60				
Arg	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Phe	Thr	Arg	Tyr	Ser	Gln	Leu	Thr	Ser	Leu
65					70					75					80
Asp	Val	Gly	Phe	Asn	Thr	Ile	Ser	Lys	Leu	Glu	Pro	Glu	Leu	Cys	Gln
				85					90					95	
Lys	Leu	Pro	Met	Leu	Lys	Val	Leu	Asn	Leu	Gln	His	Asn	Glu	Leu	Ser
			100					105					110		
Gln	Leu	Ser	Asp	Lys	Thr	Phe	Ala	Phe	Cys	Thr	Asn	Leu	Thr	Glu	Leu
		115					120					125			
His	Leu	Met	Ser	Asn	Ser	Ile	Gln	Lys	Ile	Lys	Asn	Asn	Pro	Phe	Val
	130					135					140				
Lys	Gln	Lys	Asn	Leu	Ile	Thr	Leu	Asp	Leu	Ser	His	Asn	Gly	Leu	Ser
145					150					155					160
Ser	Thr	Lys	Leu	Gly	Thr	Gln	Val	Gln	Leu	Glu	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu
				165					170					175	
Leu	Leu	Ser	Asn	Asn	Lys	Ile	Gln	Ala	Leu	Lys	Ser	Glu	Glu	Leu	Asp
			180					185					190		
Ile	Phe	Ala	Asn	Ser	Ser	Leu	Lys	Lys	Leu	Glu	Leu	Ser	Ser	Asn	Gln
		195					200						205		
Ile	Lys	Glu	Phe	Ser	Pro	Gly	Cys	Phe	His	Ala	Ile	Gly	Arg	Leu	Phe
	210					215					220				
Gly	Leu	Phe	Leu	Asn	Asn	Val	Gln	Leu	Gly	Pro	Ser	Leu	Thr	Glu	Lys
225					230					235					240
Leu	Cys	Leu	Glu	Leu	Ala	Asn	Thr	Ser	Ile	Arg	Asn	Leu	Ser	Leu	Ser
				245					250					255	
Asn	Ser	Gln	Leu	Ser	Thr	Thr	Ser	Asn	Thr	Thr	Phe	Leu	Gly	Leu	Lys
			260					265					270		

Trp	Thr	Asn	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Leu	Ser	Tyr	Asn	Asn	Leu	Asn	Val
		275					280					285			
Val	Gly	Asn	Asp	Ser	Phe	Ala	Trp	Leu	Pro	Gln	Leu	Glu	Tyr	Phe	Phe
	290					295					300				
Leu	Glu	Tyr	Asn	Asn	Ile	Gln	His	Leu	Phe	Ser	His	Ser	Leu	His	Gly
305					310					315					320
Leu	Phe	Asn	Val	Arg	Tyr	Leu	Asn	Leu	Lys	Arg	Ser	Phe	Thr	Lys	Gln
			325						330					335	
Ser	Ile	Ser	Leu	Ala	Ser	Leu	Pro	Lys	Ile	Asp	Asp	Phe	Ser	Phe	Gln
			340					345					350		
Trp	Leu	Lys	Cys	Leu	Glu	His	Leu	Asn	Met	Glu	Asp	Asn	Asp	Ile	Pro
		355					360					365			
Gly	Ile	Lys	Ser	Asn	Met	Phe	Thr	Gly	Leu	Ile	Asn	Leu	Lys	Tyr	Leu
	370					375					380				
Ser	Leu	Ser	Asn	Ser	Phe	Thr	Ser	Leu	Arg	Thr	Leu	Thr	Asn	Glu	Thr
385					390					395					400
Phe	Val	Ser	Leu	Ala	His	Ser	Pro	Leu	His	Ile	Leu	Asn	Leu	Thr	Lys
				405					410					415	
Asn	Lys	Ile	Ser	Lys	Ile	Glu	Ser	Asp	Ala	Phe	Ser	Trp	Leu	Gly	His
			420					425					430		
Leu	Glu	Val	Leu	Asp	Leu	Gly	Leu	Asn	Glu	Ile	Gly	Gln	Glu	Leu	Thr
		435					440					445			
Gly	Gln	Glu	Trp	Arg	Gly	Leu	Glu	Asn	Ile	Phe	Glu	Ile	Tyr	Leu	Ser
	450					455					460				
Tyr	Asn	Lys	Tyr	Leu	Gln	Leu	Thr	Arg	Asn	Ser	Phe	Ala	Leu	Val	Pro
465					470					475					480
Ser	Leu	Gln	Arg	Leu	Met	Leu	Arg	Arg	Val	Ala	Leu	Lys	Asn	Val	Asp
				485					490					495	
Ser	Ser	Pro	Ser	Pro	Phe	Gln	Pro	Leu	Arg	Asn	Leu	Thr	Ile	Leu	Asp
			500					505					510		
Leu	Ser	Asn	Asn	Asn	Ile	Ala	Asn	Ile	Asn	Asp	Asp	Met	Leu	Glu	Gly
		515					520					525			
Leu	Glu	Lys	Leu	Glu	Ile	Leu	Asp	Leu	Gln	His	Asn	Asn	Leu	Ala	Arg
	530					535					540				
Leu	Trp	Lys	His	Ala	Asn	Pro	Gly	Gly	Pro	Ile	Tyr	Phe	Leu	Lys	Gly
545					550					555					560
Leu	Ser	His	Leu	His	Ile	Leu	Asn	Leu	Glu	Ser	Asn	Gly	Phe	Asp	Glu
				565					570					575	
Ile	Pro	Val	Glu	Val	Phe	Lys	Asp	Leu	Phe	Glu	Leu	Lys	Ile	Ile	Asp
			580					585					590		
Leu	Gly	Leu	Asn	Asn	Leu	Asn	Thr	Leu	Pro	Ala	Ser	Val	Phe	Asn	Asn
		595					600					605			
Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Ser	Leu	Asn	Leu	Gln	Lys	Asn	Leu	Ile	Thr	Ser
	610					615					620				
Val	Glu	Lys	Lys	Val	Phe	Gly	Pro	Ala	Phe	Arg	Asn	Leu	Thr	Glu	Leu
625					630					635					640
Asp	Met	Arg	Phe	Asn	Pro	Phe	Asp	Cys	Thr	Cys	Glu	Ser	Ile	Ala	Trp
				645					650					655	
Phe	Val	Asn	Trp	Ile	Asn	Glu	Thr	His	Thr	Asn	Ile	Pro	Glu	Leu	Ser
			660					665					670		
Ser	His	Tyr	Leu	Cys	Asn	Thr	Pro	Pro	His	Tyr	His	Gly	Phe	Pro	Val
		675					680					685			
Arg	Leu	Phe	Asp	Thr	Ser	Ser	Cys	Lys	Asp	Ser	Ala	Pro	Phe	Glu	Leu
	690					695					700				
Phe	Phe	Met	Ile	Asn	Thr	Ser	Ile	Leu	Leu	Ile	Phe	Ile	Phe	Ile	Val
705					710					715					720

Leu	Leu	Ile	His	Phe	Glu	Gly	Trp	Arg	Ile	Ser	Phe	Tyr	Trp	Asn	Val
				725					730					735	
Ser	Val	His	Arg	Val	Leu	Gly	Phe	Lys	Glu	Ile	Asp	Arg	Gln	Thr	Glu
			740					745					750		
Gln	Phe	Glu	Tyr	Ala	Ala	Tyr	Ile	Ile	His	Ala	Tyr	Lys	Asp	Lys	Asp
		755					760					765			
Trp	Val	Trp	Glu	His	Phe	Ser	Ser	Met	Glu	Lys	Glu	Asp	Gln	Ser	Leu
	770					775					780				
Lys	Phe	Cys	Leu	Glu	Glu	Arg	Asp	Phe	Glu	Ala	Gly	Val	Phe	Glu	Leu
785					790					795					800
Glu	Ala	Ile	Val	Asn	Ser	Ile	Lys	Arg	Ser	Arg	Lys	Ile	Ile	Phe	Val
				805					810					815	
Ile	Thr	His	His	Leu	Leu	Lys	Asp	Pro	Leu	Cys	Lys	Arg	Phe	Lys	Val
			820					825					830		
His	His	Ala	Val	Gln	Gln	Ala	Ile	Glu	Gln	Asn	Leu	Asp	Ser	Ile	Ile
		835					840					845			
Leu	Val	Phe	Leu	Glu	Glu	Ile	Pro	Asp	Tyr	Lys	Leu	Asn	His	Ala	Leu
	850					855					860				
Cys	Leu	Arg	Arg	Gly	Met	Phe	Lys	Ser	His	Cys	Ile	Leu	Asn	Trp	Pro
865					870					875					880
Val	Gln	Lys	Glu	Arg	Ile	Gly	Ala	Phe	Arg	His	Lys	Leu	Gln	Val	Ala
				885					890					895	
Leu	Gly	Ser	Lys	Asn	Ser	Val	His								
			900												

<210> 3

<211> 2109

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 3

```

atgagacaga ctttgccctt tatctacttt tggggggggcc ttttgccctt tgggatgctg 60
tgtgcatcct ccaccaccaa gtgcaactgt agccatgaag ttgctgactg cagccacctg 120
aagttgactc aggtaccoga tgatctaccc acaaacataa cagtgttgaa ccttaccocat 180
aatcaactca gaagattacc agccgccaac ttcacaaggt atagccagct aactagcttg 240
gatgtaggat ttaacaccat ctcaaaactg gagccagaat tgtgccagaa acttcccatg 300
ttaaaagttt tgaacctcca gcacaatgag ctatctcaac tttctgataa aacctttgcc 360
ttctgcacga atttgactga actccatctc atgtccaact caatccagaa aattaaaaat 420
aatccctttg tcaagcagaa gaatttaatc acattagatc tgtctcataa tggcttgtca 480
tctacaaaat taggaactca gggttcagctg gaaaatctcc aagagcttct attatcaaac 540
aataaaattc aagcgctaaa aagtgaagaa ctggatatct ttgccaattc atctttaaaa 600
aaattagagt tgtcatcgaa tcaaattaaa gagttttctc caggggtgtt tcacgcaatt 660
ggaagattat ttggcctctt tctgaacaat gtccagctgg gtcccagcct tacagagaag 720
ctatgtttgg aattagcaaa cacaagcatt cggaatctgt ctctgagtaa cagccagctg 780
tccaccacca gcaatacaac tttcttgagg ctaaagtgga caaatctcac tatgctcgat 840
ctttcctaca acaacttaaa tgtgggttgg aacgattcct ttgcttggct tccacaacta 900
gaatatttct tcttagagta taataatata cagcatttgt tttctcactc tttgcacggg 960
cttttcaatg tgaggtacct gaatttgaaa cgggtctttta ctaaaacaaag tatttccctt 1020
gcctcactcc ccaagattga tgatttttct ttccagtggc taaaatgttt ggagcacctt 1080
aacatggaag ataatgatat tccaggcata aaaagcaata tggtcacagg attgataaac 1140
ctgaaatact taagtctatc caactccttt acaagtttgc gaactttgac aaatgaaaca 1200
tttgtatcac ttgtcattc tcccttaacc atactcaacc taaccaagaa taaaatctca 1260
aaaatagaga gtgatgcttt ctcttggttg ggccacctag aagtacttga cctgggcctt 1320
aatgaaattg ggcaagaact cacaggccag gaatggagag gtctagaaaa tattttcgaa 1380
atctatcttt octacaacaa gtacctgcag ctgactagga actcctttgc cttgggtcca 1440
agccttcaac gactgatgct ccgaagggtg gcccttaaaa atgtggatag ctctccttca 1500

```

```

ccattccagc ctcttctgtaa cttgaccatt ctggatctaa gcaacaacaa catagccaac 1560
ataaatgatg acatgttgga gggctcttgag aaactagaaa ttctcgattt gcagcataac 1620
aacttagcac ggctctggaa acacgcaaac cctgggtggc ccattttatt cctaaaggg 1680
ctgtctcacc tccacatcct taacttgagg tccaacggct ttgacgagat ccagttgag 1740
gtcttcaagg atttatttga actaaagatc atcgatttag gattgaataa tttaaacaca 1800
cttccagcat ctgtctttaa taatcagggt tctctaaagt cattgaacct tcagaagaat 1860
ctcataacat ccgttgagaa gaagggtttc gggccagctt tcaggaacct gactgagtta 1920
gatatgcgct ttaatccctt tgattgcacg tgtgaaagta ttgcctggtt tggttaattg 1980
attaacgaga cccataccaa catccctgag ctgtcaagcc actacctttg caacactcca 2040
cctcactatc atgggttccc agtgagactt tttgatacat catcttgcaa agacagtgcc 2100
ccctttgaa 2109

```

<210> 4

<211> 703

5 <212> PROTEÍNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met	Arg	Gln	Thr	Leu	Pro	Cys	Ile	Tyr	Phe	Trp	Gly	Gly	Leu	Leu	Pro			
1				5					10					15				
Phe	Gly	Met	Leu	Cys	Ala	Ser	Ser	Thr	Thr	Lys	Cys	Thr	Val	Ser	His			
			20					25					30					
Glu	Val	Ala	Asp	Cys	Ser	His	Leu	Lys	Leu	Thr	Gln	Val	Pro	Asp	Asp			
		35					40					45						
Leu	Pro	Thr	Asn	Ile	Thr	Val	Leu	Asn	Leu	Thr	His	Asn	Gln	Leu	Arg			
	50					55					60							
Arg	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Phe	Thr	Arg	Tyr	Ser	Gln	Leu	Thr	Ser	Leu			
65					70					75					80			
Asp	Val	Gly	Phe	Asn	Thr	Ile	Ser	Lys	Leu	Glu	Pro	Glu	Leu	Cys	Gln			
				85					90					95				
Lys	Leu	Pro	Met	Leu	Lys	Val	Leu	Asn	Leu	Gln	His	Asn	Glu	Leu	Ser			
			100					105					110					
Gln	Leu	Ser	Asp	Lys	Thr	Phe	Ala	Phe	Cys	Thr	Asn	Leu	Thr	Glu	Leu			
		115					120					125						
His	Leu	Met	Ser	Asn	Ser	Ile	Gln	Lys	Ile	Lys	Asn	Asn	Pro	Phe	Val			
	130					135					140							
Lys	Gln	Lys	Asn	Leu	Ile	Thr	Leu	Asp	Leu	Ser	His	Asn	Gly	Leu	Ser			
145					150					155					160			
Ser	Thr	Lys	Leu	Gly	Thr	Gln	Val	Gln	Leu	Glu	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu			
				165					170					175				
Leu	Leu	Ser	Asn	Asn	Lys	Ile	Gln	Ala	Leu	Lys	Ser	Glu	Glu	Leu	Asp			
			180					185					190					
Ile	Phe	Ala	Asn	Ser	Ser	Leu	Lys	Lys	Leu	Glu	Leu	Ser	Ser	Asn	Gln			
		195					200					205						
Ile	Lys	Glu	Phe	Ser	Pro	Gly	Cys	Phe	His	Ala	Ile	Gly	Arg	Leu	Phe			
	210					215					220							
Gly	Leu	Phe	Leu	Asn	Asn	Val	Gln	Leu	Gly	Pro	Ser	Leu	Thr	Glu	Lys			
225					230					235					240			
Leu	Cys	Leu	Glu	Leu	Ala	Asn	Thr	Ser	Ile	Arg	Asn	Leu	Ser	Leu	Ser			
				245					250					255				
Asn	Ser	Gln	Leu	Ser	Thr	Thr	Ser	Asn	Thr	Thr	Phe	Leu	Gly	Leu	Lys			
			260					265					270					
Trp	Thr	Asn	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Leu	Ser	Tyr	Asn	Asn	Leu	Asn	Val			
		275					280					285						
Val	Gly	Asn	Asp	Ser	Phe	Ala	Trp	Leu	Pro	Gln	Leu	Glu	Tyr	Phe	Phe			
	290					295					300							

Leu	Glu	Tyr	Asn	Asn	Ile	Gln	His	Leu	Phe	Ser	His	Ser	Leu	His	Gly
305					310					315					320
Leu	Phe	Asn	Val	Arg	Tyr	Leu	Asn	Leu	Lys	Arg	Ser	Phe	Thr	Lys	Gln
			325						330					335	
Ser	Ile	Ser	Leu	Ala	Ser	Leu	Pro	Lys	Ile	Asp	Asp	Phe	Ser	Phe	Gln
			340					345					350		
Trp	Leu	Lys	Cys	Leu	Glu	His	Leu	Asn	Met	Glu	Asp	Asn	Asp	Ile	Pro
		355					360					365			
Gly	Ile	Lys	Ser	Asn	Met	Phe	Thr	Gly	Leu	Ile	Asn	Leu	Lys	Tyr	Leu
	370					375					380				
Ser	Leu	Ser	Asn	Ser	Phe	Thr	Ser	Leu	Arg	Thr	Leu	Thr	Asn	Glu	Thr
385					390					395					400
Phe	Val	Ser	Leu	Ala	His	Ser	Pro	Leu	His	Ile	Leu	Asn	Leu	Thr	Lys
				405					410					415	
Asn	Lys	Ile	Ser	Lys	Ile	Glu	Ser	Asp	Ala	Phe	Ser	Trp	Leu	Gly	His
			420					425					430		
Leu	Glu	Val	Leu	Asp	Leu	Gly	Leu	Asn	Glu	Ile	Gly	Gln	Glu	Leu	Thr
		435					440					445			
Gly	Gln	Glu	Trp	Arg	Gly	Leu	Glu	Asn	Ile	Phe	Glu	Ile	Tyr	Leu	Ser
	450					455					460				
Tyr	Asn	Lys	Tyr	Leu	Gln	Leu	Thr	Arg	Asn	Ser	Phe	Ala	Leu	Val	Pro
465					470					475					480
Ser	Leu	Gln	Arg	Leu	Met	Leu	Arg	Arg	Val	Ala	Leu	Lys	Asn	Val	Asp
				485					490					495	
Ser	Ser	Pro	Ser	Pro	Phe	Gln	Pro	Leu	Arg	Asn	Leu	Thr	Ile	Leu	Asp
			500					505					510		
Leu	Ser	Asn	Asn	Asn	Ile	Ala	Asn	Ile	Asn	Asp	Asp	Met	Leu	Glu	Gly
		515					520					525			
Leu	Glu	Lys	Leu	Glu	Ile	Leu	Asp	Leu	Gln	His	Asn	Asn	Leu	Ala	Arg
	530					535					540				
Leu	Trp	Lys	His	Ala	Asn	Pro	Gly	Gly	Pro	Ile	Tyr	Phe	Leu	Lys	Gly
545					550					555					560
Leu	Ser	His	Leu	His	Ile	Leu	Asn	Leu	Glu	Ser	Asn	Gly	Phe	Asp	Glu
				565					570					575	
Ile	Pro	Val	Glu	Val	Phe	Lys	Asp	Leu	Phe	Glu	Leu	Lys	Ile	Ile	Asp
			580					585					590		
Leu	Gly	Leu	Asn	Asn	Leu	Asn	Thr	Leu	Pro	Ala	Ser	Val	Phe	Asn	Asn
		595					600					605			
Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Ser	Leu	Asn	Leu	Gln	Lys	Asn	Leu	Ile	Thr	Ser
	610					615					620				
Val	Glu	Lys	Lys	Val	Phe	Gly	Pro	Ala	Phe	Arg	Asn	Leu	Thr	Glu	Leu
625					630					635					640
Asp	Met	Arg	Phe	Asn	Pro	Phe	Asp	Cys	Thr	Cys	Glu	Ser	Ile	Ala	Trp
				645					650					655	
Phe	Val	Asn	Trp	Ile	Asn	Glu	Thr	His	Thr	Asn	Ile	Pro	Glu	Leu	Ser
			660					665					670		
Ser	His	Tyr	Leu	Cys	Asn	Thr	Pro	Pro	His	Tyr	His	Gly	Phe	Pro	Val
		675					680					685			
Arg	Leu	Phe	Asp	Thr	Ser	Ser	Cys	Lys	Asp	Ser	Ala	Pro	Phe	Glu	
	690					695					700				

<210> 5

<211> 2031

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 5

```

aagtgcactg ttagccatga agttgctgac tgcagccacc tgaagttgac tcaggtaccc 60
gatgatctac ccacaaacat aacagtgttg aaccttaccc ataatcaact cagaagatta 120
ccagccgcca acttcacaag gtatagccag ctaactagct tggatgtagg atttaacacc 180
atctcaaaac tggagccaga attgtgccag aaacttccca tgttaaaaagt tttgaacctc 240
cagcacaatg agctatctca actttctgat aaaacctttg ccttctgcac gaatttgact 300
gaactccatc tcatgtccaa ctcaatccag aaaattaaaa ataatccctt tgtcaagcag 360
aagaatttaa tcacattaga tctgtctcat aatggcttgt catctacaaa attaggaact 420
caggttcagc tggaaaatct ccaagagctt ctattatcaa acaataaaaat tcaagcgcta 480
aaaagtgaag aactggatat ctttgccaat tcatctttaa aaaaattaga gttgtcatcg 540
aatcaaatta aagagttttc tccagggtgt tttcacgcaa ttggaagatt atttggcctc 600
tttctgaaca atgtccagct ggggtcccagc cttacagaga agctatgttt ggaattagca 660
aacacaagca ttcggaatct gtctctgagt aacagccagc tgtccaccac cagcaataca 720
actttcttgg gactaaagtg gacaaatctc actatgctcg atctttccta caacaactta 780
aatgtggttg gtaacgattc ctttgcttgg cttccacaac tagaatattt cttcctagag 840
tataataata tacagcattt gttttctcac tctttgcacg ggcttttcaa tgtgaggtac 900
ctgaatttga aacgggtctt tactaaacaa agtatttccc ttgcctcact cccaagatt 960
gatgattttt cttttcagtg gctaaaatgt ttggagcacc ttaacatgga agataatgat 1020
attccaggca taaaaagcaa tatgttcaca ggattgataa acctgaaata ctttaagtcta 1080
tccaaactct ttacaagttt gcgaactttg acaaatgaaa catttgtatc acttgctcat 1140
tctcccttac acataactca cctaaccaag aataaaatct caaaaataga gagtgatgct 1200
ttctcttggg tgggccacct agaagtactt gacctgggcc ttaatgaaat tgggcaagaa 1260
ctcacaggcc aggaatggag aggtctagaa aatattttcg aaatctatct ttccatacac 1320
aagtacctgc agctgactag gaactccttt gccttgggtc caagccttca acgactgatg 1380
ctccgaaggg tggcccttaa aaatgtggat agctctcctt caccattcca gcctcttcgt 1440
aacttgacca ttctggatct aagcaacaac aacatagcca acataaatga tgacatgttg 1500
gagggctctg agaaactaga aattctcgat ttgcagcata acaacttagc acggctcttg 1560
aaacacgcaa accctgggtg tccatttat ttctaaagg gtctgtctca cctccacatc 1620
cttaacttgg agtccaacgg ctttgacgag atcccagttg aggtcttcaa ggatttat 1680
gaactaaaga tcatcgattt aggattgaat aattttaaaca cacttccagc atctgtcttt 1740
aataatcagg tgtctctaaa gtcattgaac cttcagaaga atctcataac atccgttgag 1800
aagaagggtt tggggccagc tttcaggaac ctgactgagt tagatatgcg ctttaatccc 1860
tttgattgca cgtgtgaaag tattgcctgg tttgttaatt ggattaacga gaccataacc 1920
aacatccctg agctgtcaag ccactacctt tgcaaacactc cacctcacta tcatgggttc 1980
ccagtgaagc tttttgatac atcatcttgc aaagacagtg ccccttttga a 2031

```

5

<210> 6

<211> 677

<212> PROTEÍNA

<213> Homo sapiens

10 <400> 6

ES 2 375 999 T3

Lys	Cys	Thr	Val	Ser	His	Glu	Val	Ala	Asp	Cys	Ser	His	Leu	Lys	Leu
1				5					10					15	
Thr	Gln	Val	Pro	Asp	Asp	Leu	Pro	Thr	Asn	Ile	Thr	Val	Leu	Asn	Leu
			20					25					30		
Thr	His	Asn	Gln	Leu	Arg	Arg	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Phe	Thr	Arg	Tyr
		35					40					45			
Ser	Gln	Leu	Thr	Ser	Leu	Asp	Val	Gly	Phe	Asn	Thr	Ile	Ser	Lys	Leu
	50					55					60				
Glu	Pro	Glu	Leu	Cys	Gln	Lys	Leu	Pro	Met	Leu	Lys	Val	Leu	Asn	Leu
65					70					75					80
Gln	His	Asn	Glu	Leu	Ser	Gln	Leu	Ser	Asp	Lys	Thr	Phe	Ala	Phe	Cys
				85					90					95	
Thr	Asn	Leu	Thr	Glu	Leu	His	Leu	Met	Ser	Asn	Ser	Ile	Gln	Lys	Ile
			100					105					110		

Lys	Asn	Asn	Pro	Phe	Val	Lys	Gln	Lys	Asn	Leu	Ile	Thr	Leu	Asp	Leu
		115					120					125			
Ser	His	Asn	Gly	Leu	Ser	Ser	Thr	Lys	Leu	Gly	Thr	Gln	Val	Gln	Leu
	130					135					140				
Glu	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Leu	Leu	Ser	Asn	Asn	Lys	Ile	Gln	Ala	Leu
145					150					155					160
Lys	Ser	Glu	Glu	Leu	Asp	Ile	Phe	Ala	Asn	Ser	Ser	Leu	Lys	Lys	Leu
				165					170					175	
Glu	Leu	Ser	Ser	Asn	Gln	Ile	Lys	Glu	Phe	Ser	Pro	Gly	Cys	Phe	His
			180					185					190		
Ala	Ile	Gly	Arg	Leu	Phe	Gly	Leu	Phe	Leu	Asn	Asn	Val	Gln	Leu	Gly
		195					200					205			
Pro	Ser	Leu	Thr	Glu	Lys	Leu	Cys	Leu	Glu	Leu	Ala	Asn	Thr	Ser	Ile
	210					215					220				
Arg	Asn	Leu	Ser	Leu	Ser	Asn	Ser	Gln	Leu	Ser	Thr	Thr	Ser	Asn	Thr
225					230						235				240
Thr	Phe	Leu	Gly	Leu	Lys	Trp	Thr	Asn	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Leu	Ser
				245					250					255	
Tyr	Asn	Asn	Leu	Asn	Val	Val	Gly	Asn	Asp	Ser	Phe	Ala	Trp	Leu	Pro
			260					265					270		
Gln	Leu	Glu	Tyr	Phe	Phe	Leu	Glu	Tyr	Asn	Asn	Ile	Gln	His	Leu	Phe
		275					280					285			
Ser	His	Ser	Leu	His	Gly	Leu	Phe	Asn	Val	Arg	Tyr	Leu	Asn	Leu	Lys
	290					295					300				
Arg	Ser	Phe	Thr	Lys	Gln	Ser	Ile	Ser	Leu	Ala	Ser	Leu	Pro	Lys	Ile
305					310					315					320
Asp	Asp	Phe	Ser	Phe	Gln	Trp	Leu	Lys	Cys	Leu	Glu	His	Leu	Asn	Met
				325					330					335	
Glu	Asp	Asn	Asp	Ile	Pro	Gly	Ile	Lys	Ser	Asn	Met	Phe	Thr	Gly	Leu
			340					345					350		
Ile	Asn	Leu	Lys	Tyr	Leu	Ser	Leu	Ser	Asn	Ser	Phe	Thr	Ser	Leu	Arg
		355					360					365			
Thr	Leu	Thr	Asn	Glu	Thr	Phe	Val	Ser	Leu	Ala	His	Ser	Pro	Leu	His
	370					375					380				
Ile	Leu	Asn	Leu	Thr	Lys	Asn	Lys	Ile	Ser	Lys	Ile	Glu	Ser	Asp	Ala
385					390					395					400
Phe	Ser	Trp	Leu	Gly	His	Leu	Glu	Val	Leu	Asp	Leu	Gly	Leu	Asn	Glu
				405					410					415	
Ile	Gly	Gln	Glu	Leu	Thr	Gly	Gln	Glu	Trp	Arg	Gly	Leu	Glu	Asn	Ile
			420					425					430		
Phe	Glu	Ile	Tyr	Leu	Ser	Tyr	Asn	Lys	Tyr	Leu	Gln	Leu	Thr	Arg	Asn
		435					440					445			
Ser	Phe	Ala	Leu	Val	Pro	Ser	Leu	Gln	Arg	Leu	Met	Leu	Arg	Arg	Val
	450					455					460				
Ala	Leu	Lys	Asn	Val	Asp	Ser	Ser	Pro	Ser	Pro	Phe	Gln	Pro	Leu	Arg
465					470					475					480
Asn	Leu	Thr	Ile	Leu	Asp	Leu	Ser	Asn	Asn	Asn	Ile	Ala	Asn	Ile	Asn
				485					490					495	
Asp	Asp	Met	Leu	Glu	Gly	Leu	Glu	Lys	Leu	Glu	Ile	Leu	Asp	Leu	Gln
			500					505					510		
His	Asn	Asn	Leu	Ala	Arg	Leu	Trp	Lys	His	Ala	Asn	Pro	Gly	Gly	Pro
		515					520					525			
Ile	Tyr	Phe	Leu	Lys	Gly	Leu	Ser	His	Leu	His	Ile	Leu	Asn	Leu	Glu
	530					535					540				
Ser	Asn	Gly	Phe	Asp	Glu	Ile	Pro	Val	Glu	Val	Phe	Lys	Asp	Leu	Phe
545					550					555					560

Glu	Leu	Lys	Ile	Ile	Asp	Leu	Gly	Leu	Asn	Asn	Leu	Asn	Thr	Leu	Pro
				565					570					575	
Ala	Ser	Val	Phe	Asn	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Ser	Leu	Asn	Leu	Gln
			580					585					590		
Lys	Asn	Leu	Ile	Thr	Ser	Val	Glu	Lys	Lys	Val	Phe	Gly	Pro	Ala	Phe
		595					600					605			
Arg	Asn	Leu	Thr	Glu	Leu	Asp	Met	Arg	Phe	Asn	Pro	Phe	Asp	Cys	Thr
	610					615					620				
Cys	Glu	Ser	Ile	Ala	Trp	Phe	Val	Asn	Trp	Ile	Asn	Glu	Thr	His	Thr
625					630					635					640
Asn	Ile	Pro	Glu	Leu	Ser	Ser	His	Tyr	Leu	Cys	Asn	Thr	Pro	Pro	His
				645					650					655	
Tyr	His	Gly	Phe	Pro	Val	Arg	Leu	Phe	Asp	Thr	Ser	Ser	Cys	Lys	Asp
			660					665					670		
Ser	Ala	Pro	Phe	Glu											
				675											

<210> 7

<211> 2031

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de ADNc artificial derivada del ECD de hTLR3 de Homo sapiens que carece de un péptido señal y contiene una mutación de sustitución de alanina (A) en N221.

10 <400> 7

```

aatgcaccg  tgagccatga  agtggcggat  tgcagccatc  tgaaactgac  ccaggtgccg  60
gatgatctgc  cgaccaacat  taccgtgctg  aacctgaccc  ataaccagct  gcgccgcctg  120
ccggcggcga  actttaccgg  ctatagccag  ctgaccagcc  tggatgtggg  ctttaacacc  180
attagcaaac  tggaaccgga  actgtgccag  aaactgccga  tgctgaaagt  gctgaacctg  240
cagcataacg  aactgagcca  gctgagcgat  aaaacctttg  cgttttgcac  caacctgacc  300
gaactgcata  tgatgagcaa  cagcattcag  aaaattaaaa  acaaccggtt  tgtgaaacag  360
aaaaacctga  ttaccttgga  tctgagccat  aacggcctga  gcagcaccaa  actgggcacc  420
caggtgcagc  tggaaaacct  gcaggaactg  ctgctgagca  acaacaaaat  tcaggcgctg  480
aaaagcgaag  aactggatat  ttttgcgaa  agcagcctga  aaaaactgga  actgagcagc  540
aaccagatta  aagaatttag  cccgggctgc  tttcatgcga  ttggccgcct  gtttggcctg  600
tttctgaaca  acgtgcagct  gggcccagc  ctgaccgaaa  aactgtgcct  ggaactggcg  660
gcgaccagca  ttcgcaacct  gagcctgagc  aacagccagc  tgagcaccac  cagcaacacc  720
acctttctgg  gcctgaaatg  gaccaacctg  accatgctgg  atctgagcta  taacaacctg  780
aacgtggtgg  gcaacgatag  ctttgcgtgg  ctgccgcagc  tggaaatatt  ttttctggaa  840
tataacaaca  ttacgcatct  gtttagccat  agcctgcatg  gcctgtttta  cgtgcgctat  900
ctgaacctga  aacgcagctt  taccaaacag  agcattagcc  tggcgagcct  gccgaaaatt  960
gatgatttta  gctttcagtg  gctgaaatgc  ctggaacatc  tgaacatgga  agataacgat  1020
attccgggca  ttaaaagcaa  catgtttacc  ggccgtgatta  acctgaaata  tctgagcctg  1080
agcaacagct  ttaccagcct  gcgcacctg  accaacgaaa  cctttgtgag  cctggcgcat  1140
agcccgctgc  atattctgaa  cctgaccaa  aacaaaatta  gcaaaattga  aagcgatgcg  1200
tttagctggc  tgggcatct  ggaagtgcgt  gatctgggcc  tgaacgaaat  tggccaggaa  1260
ctgacggccc  aggaatggcg  cggcctggaa  aacatttttg  aaatttatct  gagctataac  1320
aaatatctgc  agctgacccg  caacagcttt  gcgctggtgc  cgagcctgca  gcgcctgatg  1380
ctgcgcgcgc  tggcgctgaa  aaacgtggat  agcagcccga  gcccgtttca  gccgctgcgc  1440
aacctgacca  ttctggatct  gagcaacaac  aacattgcga  acattaacga  tgatatgctg  1500
gaaggcctgg  aaaaactgga  aattctggat  ctgcagcata  acaacctggc  gcgcctgtgg  1560
aaacatgcga  acccgggcgg  cccgatttat  tttctgaaag  gcctgagcca  tctgcatatt  1620

```

ES 2 375 999 T3

```

ctgaacctgg aaagcaacgg ctttgatgaa attccggtgg aagtgtttaa agatctgttt 1680
gaactgaaaa ttattgatct gggcctgaac aacctgaaca ccctgccggc gagcgtgttt 1740
aacaaccagg tgagcctgaa aagcctgaac ctgcagaaaa acctgattac cagcgtggaa 1800
aaaaaagtgt ttggcccggc gtttcgcaac ctgaccgaac tggatatgcg ctttaacccg 1860
tttgattgca cctgcgaaag cattgcgtgg tttgtgaact ggattaacga aaccatacc 1920
aacattccgg aactgagcag ccattatctg tgcaacaccc cgccgcatta tcatggcttt 1980
ccggtgcgcc tgtttgatac cagcagctgc aaagatagcg cgccgtttga a          2031

```

<210> 8

<211> 677

5 <212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos artificial derivada del ECD de hTLR3 de Homo sapiens que carece de un péptido señal y contiene una mutación de sustitución de alanina (A) en N221.

10 <400> 8

Lys	Cys	Thr	Val	Ser	His	Glu	Val	Ala	Asp	Cys	Ser	His	Leu	Lys	Leu
1				5					10					15	
Thr	Gln	Val	Pro	Asp	Asp	Leu	Pro	Thr	Asn	Ile	Thr	Val	Leu	Asn	Leu
			20					25					30		
Thr	His	Asn	Gln	Leu	Arg	Arg	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Phe	Thr	Arg	Tyr
		35					40					45			
Ser	Gln	Leu	Thr	Ser	Leu	Asp	Val	Gly	Phe	Asn	Thr	Ile	Ser	Lys	Leu
	50					55					60				
Glu	Pro	Glu	Leu	Cys	Gln	Lys	Leu	Pro	Met	Leu	Lys	Val	Leu	Asn	Leu
65					70					75					80
Gln	His	Asn	Glu	Leu	Ser	Gln	Leu	Ser	Asp	Lys	Thr	Phe	Ala	Phe	Cys
				85					90					95	
Thr	Asn	Leu	Thr	Glu	Leu	His	Leu	Met	Ser	Asn	Ser	Ile	Gln	Lys	Ile
			100					105					110		
Lys	Asn	Asn	Pro	Phe	Val	Lys	Gln	Lys	Asn	Leu	Ile	Thr	Leu	Asp	Leu
		115					120					125			
Ser	His	Asn	Gly	Leu	Ser	Ser	Thr	Lys	Leu	Gly	Thr	Gln	Val	Gln	Leu
	130					135					140				
Glu	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Leu	Ser	Asn	Asn	Lys	Ile	Gln	Ala	Leu	
145					150				155					160	
Lys	Ser	Glu	Glu	Leu	Asp	Ile	Phe	Ala	Asn	Ser	Ser	Leu	Lys	Lys	Leu
				165					170					175	
Glu	Leu	Ser	Ser	Asn	Gln	Ile	Lys	Glu	Phe	Ser	Pro	Gly	Cys	Phe	His
			180					185					190		
Ala	Ile	Gly	Arg	Leu	Phe	Gly	Leu	Phe	Leu	Asn	Asn	Val	Gln	Leu	Gly
		195					200					205			
Pro	Ser	Leu	Thr	Glu	Lys	Leu	Cys	Leu	Glu	Leu	Ala	Ala	Thr	Ser	Ile
	210					215					220				
Arg	Asn	Leu	Ser	Leu	Ser	Asn	Ser	Gln	Leu	Ser	Thr	Thr	Ser	Asn	Thr
225					230					235					240
Thr	Phe	Leu	Gly	Leu	Lys	Trp	Thr	Asn	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Leu	Ser
				245					250					255	
Tyr	Asn	Asn	Leu	Asn	Val	Val	Gly	Asn	Asp	Ser	Phe	Ala	Trp	Leu	Pro
			260					265					270		
Gln	Leu	Glu	Tyr	Phe	Phe	Leu	Glu	Tyr	Asn	Asn	Ile	Gln	His	Leu	Phe
		275					280						285		

Ser His Ser Leu His Gly Leu Phe Asn Val Arg Tyr Leu Asn Leu Lys
 290 295 300
 Arg Ser Phe Thr Lys Gln Ser Ile Ser Leu Ala Ser Leu Pro Lys Ile
 305 310 315 320
 Asp Asp Phe Ser Phe Gln Trp Leu Lys Cys Leu Glu His Leu Asn Met
 325 330 335
 Glu Asp Asn Asp Ile Pro Gly Ile Lys Ser Asn Met Phe Thr Gly Leu
 340 345 350
 Ile Asn Leu Lys Tyr Leu Ser Leu Ser Asn Ser Phe Thr Ser Leu Arg
 355 360 365
 Thr Leu Thr Asn Glu Thr Phe Val Ser Leu Ala His Ser Pro Leu His
 370 375 380
 Ile Leu Asn Leu Thr Lys Asn Lys Ile Ser Lys Ile Glu Ser Asp Ala
 385 390 395 400
 Phe Ser Trp Leu Gly His Leu Glu Val Leu Asp Leu Gly Leu Asn Glu
 405 410 415
 Ile Gly Gln Glu Leu Thr Gly Gln Glu Trp Arg Gly Leu Glu Asn Ile
 420 425 430
 Phe Glu Ile Tyr Leu Ser Tyr Asn Lys Tyr Leu Gln Leu Thr Arg Asn
 435 440 445
 Ser Phe Ala Leu Val Pro Ser Leu Gln Arg Leu Met Leu Arg Arg Val
 450 455 460
 Ala Leu Lys Asn Val Asp Ser Ser Pro Ser Pro Phe Gln Pro Leu Arg
 465 470 475 480
 Asn Leu Thr Ile Leu Asp Leu Ser Asn Asn Ile Ala Asn Ile Asn
 485 490 495
 Asp Asp Met Leu Glu Gly Leu Glu Lys Leu Glu Ile Leu Asp Leu Gln
 500 505 510
 His Asn Asn Leu Ala Arg Leu Trp Lys His Ala Asn Pro Gly Gly Pro
 515 520 525
 Ile Tyr Phe Leu Lys Gly Leu Ser His Leu His Ile Leu Asn Leu Glu
 530 535 540
 Ser Asn Gly Phe Asp Glu Ile Pro Val Glu Val Phe Lys Asp Leu Phe
 545 550 555 560
 Glu Leu Lys Ile Ile Asp Leu Gly Leu Asn Asn Leu Asn Thr Leu Pro
 565 570 575
 Ala Ser Val Phe Asn Asn Gln Val Ser Leu Lys Ser Leu Asn Leu Gln
 580 585 590
 Lys Asn Leu Ile Thr Ser Val Glu Lys Lys Val Phe Gly Pro Ala Phe
 595 600 605
 Arg Asn Leu Thr Glu Leu Asp Met Arg Phe Asn Pro Phe Asp Cys Thr
 610 615 620
 Cys Glu Ser Ile Ala Trp Phe Val Asn Trp Ile Asn Glu Thr His Thr
 625 630 635 640
 Asn Ile Pro Glu Leu Ser Ser His Tyr Leu Cys Asn Thr Pro Pro His
 645 650 655
 Tyr His Gly Phe Pro Val Arg Leu Phe Asp Thr Ser Ser Cys Lys Asp
 660 665 670
 Ser Ala Pro Phe Glu
 675

<210> 9

<211> 2031

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de ADNc artificial derivada del ECD de hTLR3 de Homo sapiens que carece de un péptido señal y contiene una mutación de sustitución de alanina (A) en N387.

5 <400> 9

```

aaatgcaccg tgagccatga agtggcggat tgcagccatc tgaaactgac ccaggtgccg 60
gatgatctgc cgaccaacat tacogtgctg aacctgaccc ataaccagct gcgcgcgctg 120
ccggcgggcg actttaccgg ctatagccag ctgaccagcc tggatgtggg ctttaacacc 180
attagcaaac tggaaccgga actgtgccag aaactgccga tgctgaaagt gctgaacctg 240
cagcataacg aactgagcca gctgagcgat aaaacctttg cgttttgcac caacctgacc 300
gaactgcata tgatgagcaa cagcattcag aaaattaaaa acaaccggtt tgtgaaacag 360
aaaaacctga ttaccttgga tctgagccat aacggcctga gcagcaccaa actgggcacc 420
caggtgcagc tggaaaacct gcaggaactg ctgctgagca acaacaaat tcaggcgctg 480
aaaagcgaag aactggatat ttttgcgaac agcagcctga aaaaactgga actgagcagc 540
aaccagatta aagaatttag cccgggctgc tttcatgcga ttggccgcct gtttggcctg 600
tttctgaaca acgtgcagct gggcccagc ctgaccgaaa aactgtgcct ggaactggcg 660
aacaccagca ttgcgaacct gagcctgagc aacagccagc tgagcaccac cagcaacacc 720
acctttctgg gcctgaaatg gaccaacctg accatgctgg atctgagcta taacaacctg 780
aacgtgggtg gcaacgatag ctttgcgtgg ctgccgcagc tggaatattt ttttctggaa 840
tataacaaca ttcagcatct gttagccat agcctgcatg gcctgtttta cgtgcgctat 900
ctgaacctga aacgcagctt taccaaacag agcattagcc tggcgagcct gccgaaaatt 960
gatgatttta gctttcagtg gctgaaatgc ctggaacatc tgaacatgga agataacgat 1020
attccgggca ttaaaagcaa catgtttacc ggcctgatta acctgaaata tctgagcctg 1080
agcaacagct ttaccagcct gcgcaccctg accaacgaaa cctttgtgag cctggcgcat 1140
agcccgctgc atattctggc gctgacccaa aacaaaatta gcaaaattga aagcgatgcg 1200
tttagctggc tgggccatct ggaagtgcgt gatctgggcc tgaacgaaat tggccaggaa 1260
ctgaccggcc aggaatggcg cggcctggaa aacatttttg aaatttatct gagctataac 1320
aaatatctgc agctgacccg caacagcttt gcgctggtgc cgagcctgca gcgcctgatg 1380
ctgcgcgcg tggcgctgaa aaacgtggat agcagcccg gcccgtttca gccgctgcgc 1440
aacctgacca ttctggatct gagcaacaac aacattgcga acattaacga tgatatgctg 1500
gaaggcctgg aaaaactgga aattctggat ctgcagcata acaacctggc gcgcctgtgg 1560
aaacatgcga acccgggcgg ccgatttat tttctgaaag gcctgagcca tctgcatatt 1620
ctgaacctgg aaagcaacgg ctttgatgaa attccggtgg aagtgtttta agatctgttt 1680
gaactgaaaa ttattgatct gggcctgaac aacctgaaca ccctgccggc gagcgtgttt 1740
aacaaccagg tgagcctgaa aagcctgaac ctgcagaaaa acctgattac cagcgtggaa 1800
aaaaaagtgt ttggcccggc gtttcgcaac ctgaccgaac tggatatgcy ctttaaccgg 1860
tttgattgca cctgcgaaag cattgcgtgg tttgtgaact ggattaacga aaccataacc 1920
aacattccgg aactgagcag ccattatctg tgcaacaccc cgccgcatta tcatggcctt 1980
ccggtgcgcc tgtttgatac cagcagctgc aaagatagcg cgccgtttga a 2031

```

<210> 10

10 <211> 677

<212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos artificial derivada del ECD de hTLR3 de Homo sapiens que carece de un péptido señal y contiene una mutación de sustitución de alanina (A) en N387.

15

<400> 10

Lys	Cys	Thr	Val	Ser	His	Glu	Val	Ala	Asp	Cys	Ser	His	Leu	Lys	Leu
1				5					10					15	
Thr	Gln	Val	Pro	Asp	Asp	Leu	Pro	Thr	Asn	Ile	Thr	Val	Leu	Asn	Leu
		20						25					30		
Thr	His	Asn	Gln	Leu	Arg	Arg	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Phe	Thr	Arg	Tyr
	35						40					45			
Ser	Gln	Leu	Thr	Ser	Leu	Asp	Val	Gly	Phe	Asn	Thr	Ile	Ser	Lys	Leu
	50					55					60				
Glu	Pro	Glu	Leu	Cys	Gln	Lys	Leu	Pro	Met	Leu	Lys	Val	Leu	Asn	Leu
65					70					75					80
Gln	His	Asn	Glu	Leu	Ser	Gln	Leu	Ser	Asp	Lys	Thr	Phe	Ala	Phe	Cys
				85					90					95	
Thr	Asn	Leu	Thr	Glu	Leu	His	Leu	Met	Ser	Asn	Ser	Ile	Gln	Lys	Ile
			100					105					110		
Lys	Asn	Asn	Pro	Phe	Val	Lys	Gln	Lys	Asn	Leu	Ile	Thr	Leu	Asp	Leu
	115						120						125		
Ser	His	Asn	Gly	Leu	Ser	Ser	Thr	Lys	Leu	Gly	Thr	Gln	Val	Gln	Leu
	130					135					140				
Glu	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Leu	Leu	Ser	Asn	Asn	Lys	Ile	Gln	Ala	Leu
145					150					155					160
Lys	Ser	Glu	Glu	Leu	Asp	Ile	Phe	Ala	Asn	Ser	Ser	Leu	Lys	Lys	Leu
				165					170					175	
Glu	Leu	Ser	Ser	Asn	Gln	Ile	Lys	Glu	Phe	Ser	Pro	Gly	Cys	Phe	His
			180					185					190		
Ala	Ile	Gly	Arg	Leu	Phe	Gly	Leu	Phe	Leu	Asn	Asn	Val	Gln	Leu	Gly
	195						200					205			
Pro	Ser	Leu	Thr	Glu	Lys	Leu	Cys	Leu	Glu	Leu	Ala	Asn	Thr	Ser	Ile
	210					215					220				
Arg	Asn	Leu	Ser	Leu	Ser	Asn	Ser	Gln	Leu	Ser	Thr	Thr	Ser	Asn	Thr
225					230					235					240
Thr	Phe	Leu	Gly	Leu	Lys	Trp	Thr	Asn	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Leu	Ser
				245					250					255	
Tyr	Asn	Asn	Leu	Asn	Val	Val	Gly	Asn	Asp	Ser	Phe	Ala	Trp	Leu	Pro
			260					265					270		
Gln	Leu	Glu	Tyr	Phe	Phe	Leu	Glu	Tyr	Asn	Asn	Ile	Gln	His	Leu	Phe
		275					280					285			
Ser	His	Ser	Leu	His	Gly	Leu	Phe	Asn	Val	Arg	Tyr	Leu	Asn	Leu	Lys
	290					295					300				
Arg	Ser	Phe	Thr	Lys	Gln	Ser	Ile	Ser	Leu	Ala	Ser	Leu	Pro	Lys	Ile
305					310					315					320
Asp	Asp	Phe	Ser	Phe	Gln	Trp	Leu	Lys	Cys	Leu	Glu	His	Leu	Asn	Met
				325					330					335	
Glu	Asp	Asn	Asp	Ile	Pro	Gly	Ile	Lys	Ser	Asn	Met	Phe	Thr	Gly	Leu
			340					345					350		
Ile	Asn	Leu	Lys	Tyr	Leu	Ser	Leu	Ser	Asn	Ser	Phe	Thr	Ser	Leu	Arg
		355					360					365			
Thr	Leu	Thr	Asn	Glu	Thr	Phe	Val	Ser	Leu	Ala	His	Ser	Pro	Leu	His
	370					375						380			
Ile	Leu	Ala	Leu	Thr	Lys	Asn	Lys	Ile	Ser	Lys	Ile	Glu	Ser	Asp	Ala
385					390					395					400
Phe	Ser	Trp	Leu	Gly	His	Leu	Glu	Val	Leu	Asp	Leu	Gly	Leu	Asn	Glu
				405					410					415	
Ile	Gly	Gln	Glu	Leu	Thr	Gly	Gln	Glu	Trp	Arg	Gly	Leu	Glu	Asn	Ile
			420					425					430		
Phe	Glu	Ile	Tyr	Leu	Ser	Tyr	Asn	Lys	Tyr	Leu	Gln	Leu	Thr	Arg	Asn
		435					440					445			
Ser	Phe	Ala	Leu	Val	Pro	Ser	Leu	Gln	Arg	Leu	Met	Leu	Arg	Arg	Val
	450					455						460			

Ala	Leu	Lys	Asn	Val	Asp	Ser	Ser	Pro	Ser	Pro	Phe	Gln	Pro	Leu	Arg
465					470					475					480
Asn	Leu	Thr	Ile	Leu	Asp	Leu	Ser	Asn	Asn	Asn	Ile	Ala	Asn	Ile	Asn
				485					490						495
Asp	Asp	Met	Leu	Glu	Gly	Leu	Glu	Lys	Leu	Glu	Ile	Leu	Asp	Leu	Gln
			500					505					510		
His	Asn	Asn	Leu	Ala	Arg	Leu	Trp	Lys	His	Ala	Asn	Pro	Gly	Gly	Pro
		515					520					525			
Ile	Tyr	Phe	Leu	Lys	Gly	Leu	Ser	His	Leu	His	Ile	Leu	Asn	Leu	Glu
	530					535					540				
Ser	Asn	Gly	Phe	Asp	Glu	Ile	Pro	Val	Glu	Val	Phe	Lys	Asp	Leu	Phe
545					550					555					560
Glu	Leu	Lys	Ile	Ile	Asp	Leu	Gly	Leu	Asn	Leu	Asn	Thr	Leu	Pro	
				565					570					575	
Ala	Ser	Val	Phe	Asn	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Ser	Leu	Asn	Leu	Gln
			580					585					590		
Lys	Asn	Leu	Ile	Thr	Ser	Val	Glu	Lys	Lys	Val	Phe	Gly	Pro	Ala	Phe
		595					600					605			
Arg	Asn	Leu	Thr	Glu	Leu	Asp	Met	Arg	Phe	Asn	Pro	Phe	Asp	Cys	Thr
	610					615					620				
Cys	Glu	Ser	Ile	Ala	Trp	Phe	Val	Asn	Trp	Ile	Asn	Glu	Thr	His	Thr
625					630					635					640
Asn	Ile	Pro	Glu	Leu	Ser	Ser	His	Tyr	Leu	Cys	Asn	Thr	Pro	Pro	His
				645					650					655	
Tyr	His	Gly	Phe	Pro	Val	Arg	Leu	Phe	Asp	Thr	Ser	Ser	Cys	Lys	Asp
			660					665					670		
Ser	Ala	Pro	Phe	Glu											
				675											

<210> 11

<211> 2031

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de ADNc artificial derivada del ECD de hTLR3 de Homo sapiens que carece de un péptido señal y contiene mutaciones de sustitución de alanina (A) en N221 y N387.

10 <400> 11


```

aatgacccg tgagccatga agtggcggat tgcagccatc tgaaactgac ccaggtgccg 60
gatgatctgc cgaccaacat tacctgtctg aacctgaccc ataaccagct gcgccgcctg 120
ccggcgggca actttacccg ctatagccag ctgaccagcc tggatgtggg ctttaacacc 180
attagcaaac tggaaaccga actgtgccag aaactgccga tgctgaaagt gctgaacctg 240
cagcataacg aactgagcca gctgagcgat aaaacctttg cgtttttgcac caacctgacc 300
gaactgcatc tgatgagcaa cagcattcag aaaattaaaa acaaccctgt tgtgaaacag 360
aaaaacctga ttaccctgga tctgagccat aacggcctga gcagcaccaa actgggcacc 420
caggtgcagc tggaaaacct gcaggaactg ctgctgagca acaacaaaat tcaggcgctg 480
aaaagcgaag aactggatat ttttgcgaac agcagcctga aaaaactgga actgagcagc 540
aaccagatta aagaatttag cccgggctgc tttcatgcga ttggccgcct gtttggcctg 600
tttctgaaca acgtgcagct gggcccagc ctgaccgaaa aactgtgcct ggaactggcg 660
gcgaccagca ttcgcaacct gagcctgagc aacagccagc tgagcaccac cagcaacacc 720
acctttctgg gcctgaaatg gaccaacctg accatgtctg atctgagcta taacaacctg 780
aacgtggtgg gcaacgatag ctttgcgtgg ctgccgcagc tggaatattt ttttctggaa 840
tataacaaca ttcagcatct gttagccat agcctgcatg gcctgtttaa cgtgcgctat 900

```

```

ctgaacctga aacgcagctt taccaaacag agcattagcc tggcgagcct gccgaaaatt 960
gatgatttta gctttcagtg gctgaaatgc ctggaacatc tgaacatgga agataacgat 1020
attccgggca ttaaaagcaa catgtttacc ggccctgatta acctgaaata tctgagcctg 1080
agcaacagct ttaccagcct gcgcaccctg accaacgaaa cctttgtgag cctggcgcat 1140
agcccgctgc atattctggc gctgaccaa aaacaaaatta gcaaaattga aagcgatgcg 1200
tttagctggc tgggcatctt ggaagtgtct gatctgggct tgaacgaaat tggccaggaa 1260
ctgaccggcc aggaatggcg cggcctggaa aacatttttg aaatttatct gagctataac 1320
aaatatctgc agctgacccg caacagcttt gcgctggtgc cgagcctgca gcgcctgatg 1380
ctgcgccgctg tggcgctgaa aaacgtggat agcagccga gcccgtttca gccgctgcgc 1440
aacctgacca ttctggatct gagcaacaac aacattgcga acattaacga tgatatgctg 1500
gaaggcctgg aaaaactgga aattctggat ctgcagcata acaacctggc gcgcctgtgg 1560
aaacatgcga acccgggcgg cccgatttat tttctgaaag gcctgagcca tctgcatatt 1620
ctgaacctgg aaagcaacgg ctttgatgaa attccgggtg aagtgtttta agatctgttt 1680
gaactgaaaa ttattgatct gggcctgaac aacctgaaca ccctgccggc gagegtgttt 1740
aacaaccagg tgagcctgaa aagcctgaac ctgcagaaaa acctgattac cagcgtggaa 1800
aaaaaagtgt ttggcccgcc gtttcgcaac ctgaccgaac tggatatgag ctttaaccgg 1860
tttgattgca cctgcgaaag cattgcgtgg tttgtgaact ggattaacga aaccataacc 1920
aacattccgg aactgagcag ccattatctg tgcaacaccc cgccgcatta tcatggcttt 1980
ccggtgcgcc tgtttgatac cagcagctgc aaagatagcg cgcggtttga a 2031

```

<210> 12

5 <211> 677

<212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Secuencia de aminoácidos artificial derivada del ECD de hTLR3 de Homo sapiens que carece de un péptido señal y contiene mutaciones de sustitución de alanina (A) en N221 y N387.

<400> 12

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

Ala	Ile	Gly	Arg	Leu	Phe	Gly	Leu	Phe	Leu	Asn	Asn	Val	Gln	Leu	Gly
		195					200					205			
Pro	Ser	Leu	Thr	Glu	Lys	Leu	Cys	Leu	Glu	Leu	Ala	Ala	Thr	Ser	Ile
	210					215					220				
Arg	Asn	Leu	Ser	Leu	Ser	Asn	Ser	Gln	Leu	Ser	Thr	Thr	Ser	Asn	Thr
225					230					235					240
Thr	Phe	Leu	Gly	Leu	Lys	Trp	Thr	Asn	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Leu	Ser
			245						250					255	
Tyr	Asn	Asn	Leu	Asn	Val	Val	Gly	Asn	Asp	Ser	Phe	Ala	Trp	Leu	Pro
			260					265					270		
Gln	Leu	Glu	Tyr	Phe	Phe	Leu	Glu	Tyr	Asn	Asn	Ile	Gln	His	Leu	Phe
		275					280					285			
Ser	His	Ser	Leu	His	Gly	Leu	Phe	Asn	Val	Arg	Tyr	Leu	Asn	Leu	Lys
	290					295					300				
Arg	Ser	Phe	Thr	Lys	Gln	Ser	Ile	Ser	Leu	Ala	Ser	Leu	Pro	Lys	Ile
305					310					315					320
Asp	Asp	Phe	Ser	Phe	Gln	Trp	Leu	Lys	Cys	Leu	Glu	His	Leu	Asn	Met
				325					330					335	
Glu	Asp	Asn	Asp	Ile	Pro	Gly	Ile	Lys	Ser	Asn	Met	Phe	Thr	Gly	Leu
			340					345					350		
Ile	Asn	Leu	Lys	Tyr	Leu	Ser	Leu	Ser	Asn	Ser	Phe	Thr	Ser	Leu	Arg
		355					360					365			
Thr	Leu	Thr	Asn	Glu	Thr	Phe	Val	Ser	Leu	Ala	His	Ser	Pro	Leu	His
	370					375					380				
Ile	Leu	Ala	Leu	Thr	Lys	Asn	Lys	Ile	Ser	Lys	Ile	Glu	Ser	Asp	Ala
385					390					395					400
Phe	Ser	Trp	Leu	Gly	His	Leu	Glu	Val	Leu	Asp	Leu	Gly	Leu	Asn	Glu
			405						410					415	
Ile	Gly	Gln	Glu	Leu	Thr	Gly	Gln	Glu	Trp	Arg	Gly	Leu	Glu	Asn	Ile
			420					425					430		
Phe	Glu	Ile	Tyr	Leu	Ser	Tyr	Asn	Lys	Tyr	Leu	Gln	Leu	Thr	Arg	Asn
	435						440					445			
Ser	Phe	Ala	Leu	Val	Pro	Ser	Leu	Gln	Arg	Leu	Met	Leu	Arg	Arg	Val
	450					455					460				
Ala	Leu	Lys	Asn	Val	Asp	Ser	Ser	Pro	Ser	Pro	Phe	Gln	Pro	Leu	Arg
465					470					475					480
Asn	Leu	Thr	Ile	Leu	Asp	Leu	Ser	Asn	Asn	Asn	Ile	Ala	Asn	Ile	Asn
			485						490					495	
Asp	Asp	Met	Leu	Glu	Gly	Leu	Glu	Lys	Leu	Glu	Ile	Leu	Asp	Leu	Gln
		500						505					510		
His	Asn	Asn	Leu	Ala	Arg	Leu	Trp	Lys	His	Ala	Asn	Pro	Gly	Gly	Pro
		515					520					525			
Ile	Tyr	Phe	Leu	Lys	Gly	Leu	Ser	His	Leu	His	Ile	Leu	Asn	Leu	Glu
	530					535					540				
Ser	Asn	Gly	Phe	Asp	Glu	Ile	Pro	Val	Glu	Val	Phe	Lys	Asp	Leu	Phe
545					550					555					560
Glu	Leu	Lys	Ile	Ile	Asp	Leu	Gly	Leu	Asn	Asn	Leu	Asn	Thr	Leu	Pro
			565						570					575	
Ala	Ser	Val	Phe	Asn	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Ser	Leu	Asn	Leu	Gln
			580					585					590		
Lys	Asn	Leu	Ile	Thr	Ser	Val	Glu	Lys	Lys	Val	Phe	Gly	Pro	Ala	Phe
		595					600					605			
Arg	Asn	Leu	Thr	Glu	Leu	Asp	Met	Arg	Phe	Asn	Pro	Phe	Asp	Cys	Thr
	610					615					620				
Cys	Glu	Ser	Ile	Ala	Trp	Phe	Val	Asn	Trp	Ile	Asn	Glu	Thr	His	Thr
625					630					635					640

Asn	Ile	Pro	Glu	Leu	Ser	Ser	His	Tyr	Leu	Cys	Asn	Thr	Pro	Pro	His
			645					650					655		
Tyr	His	Gly	Phe	Pro	Val	Arg	Leu	Phe	Asp	Thr	Ser	Ser	Cys	Lys	Asp
		660					665					670			
Ser	Ala	Pro	Phe	Glu											
		675													

<210> 13

<211> 2031

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de ADNc artificial derivada del ECD de hTLR3 de Mus musculus que carece de un péptido señal y contiene mutaciones de sustitución de alanina (A) en N221, N226, N387 y N636.

10 <400> 13

```

cagtgcaccg tgcgctataa cgtggcggat tgcagccatc tgaaactgac ccatattccg 60
gatgatctgc cgagcaacat tacctgtctg aacctgaccc ataaccagct gcgcgcgctg 120
ccgcgcacca actttaccgc ctatagccag ctggcgattc tggatgcggg ctttaacagc 180
attagcaaac tggaaccgga actgtgccag attctgccgc tgctgaaagt gctgaacctg 240
cagcataacg aactgagcca gattagcgat cagacctttg tgttttgac caacctgacc 300
gaactggatc tgatgagcaa cagcattcat aaaattaaaa gcaaccggtt taaaaaccag 360
aaaaacctga ttaactgga tctgagccat aacggcctga gcagcaccaa actgggcacc 420
ggcgtgcagc tggaaaacct gcaggaactg ctgctggcga aaaacaaaat tctggcgctg 480
cgcagcgaag aactggaatt tctgggcaac agcagcctgc gcaaactgga tctgagcagc 540
aaccgcctga aagaatttag cccgggctgc tttcagacca ttggcaaact gtttgcgctg 600
ctgctgaaca acgcgcagct gaaccgcgat ctgaccgaaa aactgtgctg ggaactgagc 660
gcgaccagca ttcaggcgct gagcctggcg aacaaccagc tgctggcgac cagcgaaagc 720
acctttagcg gcctgaaatg gaccaacctg acccagctgg atctgagcta taacaacctg 780
catgatgtgg gcaacggcag ctttagctat ctgccgagcc tgcgctatct gagcctggaa 840
tataacaaca ttcagcgctt gagcccgcg cgtttttatg gcctgagcaa cctgcgctat 900
ctgagcctga aacgcgcgtt taccaaacag agcgtgagcc tggcgagcca tccgaacatt 960
gatgatttta gctttcagtg gctgaaatat ctggaatatc tgaacatgga tgataacaac 1020
attccgagca ccaaaagcaa cacctttacc ggcctggtga gcctgaaata tctgagcctg 1080
agcaaaacct ttaccagcct gcagaccctg accaacgaaa cctttgtgag cctggcgcat 1140
agcccgctgc tgaccctggc gctgaccaa aaccatatta gcaaaattgc gaacggcacc 1200
tttagctggc tgggccagct gcgcattctg gatctgggcc tgaacgaaat tgaacagaaa 1260
ctgagcggcc aggaatggcg cggcctgcgc aacatttttg aaatttatct gagctataac 1320
aaatatctgc agctgagcac cagcagcttt gcgctggtgc cgagcctgca gcgcctgatg 1380
ctgcgcgcgc tggcgctgaa aaacgtggat attagccgga gcccgtttcg cccgctgcgc 1440
aacctgacca ttctggatct gagcaacaac aacattgcga acattaacga agatctgctg 1500
gaaggcctgg aaaacctgga aattctggat tttcagcata acaacctggc gcgcctgtgg 1560
aaacgcgcga acccgggcgc cccggtgaac tttctgaaag gcctgagcca tctgcatatt 1620
ctgaacctgg aaagcaacgg cctggatgaa attccggtgg gcgtgtttaa aaacctgttt 1680
gaactgaaaa gcattaacct gggcctgaac aacctgaaca aactggaacc gtttattttt 1740
gatgatcaga ccagcctgcg cagcctgaac ctgcagaaaa acctgattac cagcgtggaa 1800
aaagatgtgt ttggcccgcg gtttcagaac ctgaacagcc tggatatgcg ctttaaccgc 1860
tttgattgca cctgcgaaag cattagctgg tttgtgaact ggattgcgca gaccataacc 1920
aacattagcg aactgagcac ccattatctg tgcaacaccc cgcataccta ttatggcttt 1980
ccgctgaaac tgtttgatac cagcagctgc aaagatagcg cgccgtttga a 2031

```

<210> 14

<211> 677

<212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

- 5 <223> Secuencia de aminoácidos artificial derivada del ECD de hTLR3 de *Mus musculus* que carece de un péptido señal y contiene mutaciones de sustitución de alanina (A) en N221, N226, N387 y N636.

<400> 14

Gln	Cys	Thr	Val	Arg	Tyr	Asn	Val	Ala	Asp	Cys	Ser	His	Leu	Lys	Leu
1				5					10					15	
Thr	His	Ile	Pro	Asp	Asp	Leu	Pro	Ser	Asn	Ile	Thr	Val	Leu	Asn	Leu
			20					25					30		
Thr	His	Asn	Gln	Leu	Arg	Arg	Leu	Pro	Pro	Thr	Asn	Phe	Thr	Arg	Tyr
		35					40					45			
Ser	Gln	Leu	Ala	Ile	Leu	Asp	Ala	Gly	Phe	Asn	Ser	Ile	Ser	Lys	Leu
	50					55					60				
Glu	Pro	Glu	Leu	Cys	Gln	Ile	Leu	Pro	Leu	Leu	Lys	Val	Leu	Asn	Leu
65					70					75					80
Gln	His	Asn	Glu	Leu	Ser	Gln	Ile	Ser	Asp	Gln	Thr	Phe	Val	Phe	Cys
			85						90					95	
Thr	Asn	Leu	Thr	Glu	Leu	Asp	Leu	Met	Ser	Asn	Ser	Ile	His	Lys	Ile
			100					105					110		
Lys	Ser	Asn	Pro	Phe	Lys	Asn	Gln	Lys	Asn	Leu	Ile	Lys	Leu	Asp	Leu
		115					120					125			
Ser	His	Asn	Gly	Leu	Ser	Ser	Thr	Lys	Leu	Gly	Thr	Gly	Val	Gln	Leu
	130					135					140				
Glu	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Leu	Leu	Ala	Lys	Asn	Lys	Ile	Leu	Ala	Leu
145					150					155					160
Arg	Ser	Glu	Glu	Leu	Glu	Phe	Leu	Gly	Asn	Ser	Ser	Leu	Arg	Lys	Leu
				165					170					175	
Asp	Leu	Ser	Ser	Asn	Pro	Leu	Lys	Glu	Phe	Ser	Pro	Gly	Cys	Phe	Gln
			180					185					190		
Thr	Ile	Gly	Lys	Leu	Phe	Ala	Leu	Leu	Leu	Asn	Asn	Ala	Gln	Leu	Asn
		195					200					205			
Pro	His	Leu	Thr	Glu	Lys	Leu	Cys	Trp	Glu	Leu	Ser	Ala	Thr	Ser	Ile
	210					215					220				
Gln	Ala	Leu	Ser	Leu	Ala	Asn	Asn	Gln	Leu	Leu	Ala	Thr	Ser	Glu	Ser
225					230					235					240
Thr	Phe	Ser	Gly	Leu	Lys	Trp	Thr	Asn	Leu	Thr	Gln	Leu	Asp	Leu	Ser
				245					250					255	
Tyr	Asn	Asn	Leu	His	Asp	Val	Gly	Asn	Gly	Ser	Phe	Ser	Tyr	Leu	Pro
			260					265					270		
Ser	Leu	Arg	Tyr	Leu	Ser	Leu	Glu	Tyr	Asn	Asn	Ile	Gln	Arg	Leu	Ser
		275					280					285			
Pro	Arg	Ser	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Asn	Leu	Arg	Tyr	Leu	Ser	Leu	Lys
	290					295					300				
Arg	Ala	Phe	Thr	Lys	Gln	Ser	Val	Ser	Leu	Ala	Ser	His	Pro	Asn	Ile
305					310					315					320
Asp	Asp	Phe	Ser	Phe	Gln	Trp	Leu	Lys	Tyr	Leu	Glu	Tyr	Leu	Asn	Met
				325					330					335	
Asp	Asp	Asn	Asn	Ile	Pro	Ser	Thr	Lys	Ser	Asn	Thr	Phe	Thr	Gly	Leu
			340					345					350		
Val	Ser	Leu	Lys	Tyr	Leu	Ser	Leu	Ser	Lys	Thr	Phe	Thr	Ser	Leu	Gln
		355					360					365			

Thr	Leu	Thr	Asn	Glu	Thr	Phe	Val	Ser	Leu	Ala	His	Ser	Pro	Leu	Leu
	370					375					380				
Thr	Leu	Ala	Leu	Thr	Lys	Asn	His	Ile	Ser	Lys	Ile	Ala	Asn	Gly	Thr
385					390					395					400
Phe	Ser	Trp	Leu	Gly	Gln	Leu	Arg	Ile	Leu	Asp	Leu	Gly	Leu	Asn	Glu
				405					410					415	
Ile	Glu	Gln	Lys	Leu	Ser	Gly	Gln	Glu	Trp	Arg	Gly	Leu	Arg	Asn	Ile
			420					425					430		
Phe	Glu	Ile	Tyr	Leu	Ser	Tyr	Asn	Lys	Tyr	Leu	Gln	Leu	Ser	Thr	Ser
		435					440					445			
Ser	Phe	Ala	Leu	Val	Pro	Ser	Leu	Gln	Arg	Leu	Met	Leu	Arg	Arg	Val
	450					455					460				
Ala	Leu	Lys	Asn	Val	Asp	Ile	Ser	Pro	Ser	Pro	Phe	Arg	Pro	Leu	Arg
465					470					475					480
Asn	Leu	Thr	Ile	Leu	Asp	Leu	Ser	Asn	Asn	Asn	Ile	Ala	Asn	Ile	Asn
				485					490					495	
Glu	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Leu	Glu	Asn	Leu	Glu	Ile	Leu	Asp	Phe	Gln
			500					505					510		
His	Asn	Asn	Leu	Ala	Arg	Leu	Trp	Lys	Arg	Ala	Asn	Pro	Gly	Gly	Pro
		515					520					525			
Val	Asn	Phe	Leu	Lys	Gly	Leu	Ser	His	Leu	His	Ile	Leu	Asn	Leu	Glu
	530					535					540				
Ser	Asn	Gly	Leu	Asp	Glu	Ile	Pro	Val	Gly	Val	Phe	Lys	Asn	Leu	Phe
545					550					555					560
Glu	Leu	Lys	Ser	Ile	Asn	Leu	Gly	Leu	Asn	Asn	Leu	Asn	Lys	Leu	Glu
				565					570					575	
Pro	Phe	Ile	Phe	Asp	Asp	Gln	Thr	Ser	Leu	Arg	Ser	Leu	Asn	Leu	Gln
			580					585					590		
Lys	Asn	Leu	Ile	Thr	Ser	Val	Glu	Lys	Asp	Val	Phe	Gly	Pro	Pro	Phe
		595					600					605			
Gln	Asn	Leu	Asn	Ser	Leu	Asp	Met	Arg	Phe	Asn	Pro	Phe	Asp	Cys	Thr
	610					615					620				
Cys	Glu	Ser	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Trp	Ile	Ala	Gln	Thr	His	Thr
625					630					635					640
Asn	Ile	Ser	Glu	Leu	Ser	Thr	His	Tyr	Leu	Cys	Asn	Thr	Pro	His	His
				645					650					655	
Tyr	Tyr	Gly	Phe	Pro	Leu	Lys	Leu	Phe	Asp	Thr	Ser	Ser	Cys	Lys	Asp
			660					665					670		
Ser	Ala	Pro	Phe	Glu											
				675											

<210> 15

<211> 2031

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de ADNc artificial derivada del ECD de hTLR3 de Homo sapiens que carece de un péptido señal y contiene una mutación de sustitución de alanina (A) en N226.

10 <400> 15

```

aatgcaccg tgagccatga agtggcggat tgcagccatc tgaaactgac ccaggtgccg 60
gatgatctgc cgaccaacat taccgtgctg aacctgaccc ataaccagct gcgcgcctg 120
ccggcgccga actttacccg ctatagccag ctgaccagcc tggatgtggg ctttaacacc 180

attagcaaac tggaaccgga actgtgccag aaactgccga tgctgaaagt gctgaacctg 240
cagcataacg aactgagcca gctgagcgat aaaacctttg cgttttgcac caacctgacc 300
gaactgcac tgatgagcaa cagcattcag aaaattaaaa acaaccggtt tgtgaaacag 360
aaaaacctga ttaccctgga tctgagccat aacggcctga gcagcaccaa actgggcacc 420
caggtgcagc tggaaaacct gcaggaactg ctgctgagca acaacaaaat tcaggcgctg 480
aaaagcgaag aactggatat ttttgcaaac agcagcctga aaaaactgga actgagcagc 540
aaccagatta aagaatttag cccgggctgc tttcatgcga ttggccgcct gtttgccctg 600
tttctgaaca acgtgcagct gggcccgagc ctgaccgaaa aactgtgcct ggaactggcg 660
aacaccagca ttcgcgcgct gagcctgagc aacagccagc tgagcaccac cagcaacacc 720
acctttctgg gcctgaaatg gaccaacctg acctgctgg atctgagcta taacaacctg 780
aacgtggtgg gcaacgatag ctttgcgctg ctgccgcagc tggaatatatt ttttctggaa 840
tataacaaca ttcagcatct gtttagccat agcctgcatg gcctgtttaa cgtgcgctat 900
ctgaacctga aacgcagctt taccaaacag agcattagcc tggcgagcct gccgaaaatt 960
gatgatttta gctttcagtg gctgaaatgc ctggaacatc tgaacatgga agataacgat 1020
attccgggca ttaaaagcaa catgtttacc ggcctgatta acctgaaata tctgagcctg 1080
agcaacagct ttaccagcct gcgcaccctg accaacgaaa cctttgtgag cctggcgcat 1140
agcccgctgc atattctgaa cctgaccaa aacaaaatta gcaaaattga aagcgatgcg 1200
tttagctggc tgggccatct ggaagtgcgt gatctgggcc tgaacgaaat tggccaggaa 1260
ctgaccggcc aggaatggcg cggcctggaa aacatttttg aaatttatct gagctataac 1320
aatatctgc agctgaccgg caacagcttt gcgctggtgc cgagcctgca gcgcctgatg 1380
ctgcgcgcg tggcgctgaa aaacgtggat agcagcccg gcccgtttca gccgctgcgc 1440
aacctgacca ttctggatct gagcaacaac aacattgcga acattaacga tgatatgctg 1500
gaaggcctgg aaaaactgga aattctggat ctgcagcata acaacctggc gcgcctgtgg 1560
aaacatgcga acccgggcgg ccgatttat tttctgaaag gcctgagcca tctgcatatt 1620
ctgaacctgg aaagcaacgg ctttgatgaa attccggtgg aagtgtttaa agatctgttt 1680
gaactgaaaa ttattgatct gggcctgaac aacctgaaca ccctgccggc gagcgtgttt 1740
aacaaccagg tgagcctgaa aagcctgaac ctgcagaaaa acctgattac cagcgtggaa 1800
aaaaaagtgt ttggcccggc gtttcgcaac ctgaccgaac tggatatgcg ctttaacctg 1860
tttgattgca cctgcgaaag cattgcgtgg tttgtgaact ggattaacga aaccataacc 1920
aacattccgg aactgagcag ccattatctg tgcaacaccc cgccgcatta tcatggcttt 1980
ccggtgcgcc tgtttgatac cagcagctgc aaagatagcg cgccgtttga a 2031

```

<210> 16

5 <211> 677

<212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Secuencia de aminoácidos artificial derivada del ECD de hTLR3 de Homo sapiens que carece de un péptido señal y contiene una mutación de sustitución de alanina (A) en N226.

<400> 16

Lys	Cys	Thr	Val	Ser	His	Glu	Val	Ala	Asp	Cys	Ser	His	Leu	Lys	Leu
1				5					10					15	
Thr	Gln	Val	Pro	Asp	Asp	Leu	Pro	Thr	Asn	Ile	Thr	Val	Leu	Asn	Leu
			20					25					30		
Thr	His	Asn	Gln	Leu	Arg	Arg	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Phe	Thr	Arg	Tyr
		35					40					45			
Ser	Gln	Leu	Thr	Ser	Leu	Asp	Val	Gly	Phe	Asn	Thr	Ile	Ser	Lys	Leu
	50					55					60				
Glu	Pro	Glu	Leu	Cys	Gln	Lys	Leu	Pro	Met	Leu	Lys	Val	Leu	Asn	Leu
65					70					75					80
Gln	His	Asn	Glu	Leu	Ser	Gln	Leu	Ser	Asp	Lys	Thr	Phe	Ala	Phe	Cys
				85					90					95	

```

Thr Asn Leu Thr Glu Leu His Leu Met Ser Asn Ser Ile Gln Lys Ile
      100                      105                      110
Lys Asn Asn Pro Phe Val Lys Gln Lys Asn Leu Ile Thr Leu Asp Leu
      115                      120                      125
Ser His Asn Gly Leu Ser Ser Thr Lys Leu Gly Thr Gln Val Gln Leu
      130                      135                      140
Glu Asn Leu Gln Glu Leu Leu Leu Ser Asn Asn Lys Ile Gln Ala Leu
145                      150                      155                      160
Lys Ser Glu Glu Leu Asp Ile Phe Ala Asn Ser Ser Leu Lys Lys Leu
      165                      170                      175
Glu Leu Ser Ser Asn Gln Ile Lys Glu Phe Ser Pro Gly Cys Phe His
      180                      185                      190
Ala Ile Gly Arg Leu Phe Gly Leu Phe Leu Asn Asn Val Gln Leu Gly
      195                      200                      205
Pro Ser Leu Thr Glu Lys Leu Cys Leu Glu Leu Ala Asn Thr Ser Ile
      210                      215                      220
Arg Ala Leu Ser Leu Ser Asn Ser Gln Leu Ser Thr Thr Ser Asn Thr
225                      230                      235                      240
Thr Phe Leu Gly Leu Lys Trp Thr Asn Leu Thr Met Leu Asp Leu Ser
      245                      250                      255
Tyr Asn Asn Leu Asn Val Val Gly Asn Asp Ser Phe Ala Trp Leu Pro
      260                      265                      270
Gln Leu Glu Tyr Phe Phe Leu Glu Tyr Asn Asn Ile Gln His Leu Phe
      275                      280                      285
Ser His Ser Leu His Gly Leu Phe Asn Val Arg Tyr Leu Asn Leu Lys
      290                      295                      300
Arg Ser Phe Thr Lys Gln Ser Ile Ser Leu Ala Ser Leu Pro Lys Ile
305                      310                      315                      320
Asp Asp Phe Ser Phe Gln Trp Leu Lys Cys Leu Glu His Leu Asn Met
      325                      330                      335
Glu Asp Asn Asp Ile Pro Gly Ile Lys Ser Asn Met Phe Thr Gly Leu
      340                      345                      350
Ile Asn Leu Lys Tyr Leu Ser Leu Ser Asn Ser Phe Thr Ser Leu Arg
      355                      360                      365
Thr Leu Thr Asn Glu Thr Phe Val Ser Leu Ala His Ser Pro Leu His
      370                      375                      380
Ile Leu Asn Leu Thr Lys Asn Lys Ile Ser Lys Ile Glu Ser Asp Ala
385                      390                      395                      400
Phe Ser Trp Leu Gly His Leu Glu Val Leu Asp Leu Gly Leu Asn Glu
      405                      410                      415
Ile Gly Gln Glu Leu Thr Gly Gln Glu Trp Arg Gly Leu Glu Asn Ile
      420                      425                      430
Phe Glu Ile Tyr Leu Ser Tyr Asn Lys Tyr Leu Gln Leu Thr Arg Asn
      435                      440                      445
Ser Phe Ala Leu Val Pro Ser Leu Gln Arg Leu Met Leu Arg Arg Val
      450                      455                      460
Ala Leu Lys Asn Val Asp Ser Ser Pro Ser Pro Phe Gln Pro Leu Arg
465                      470                      475                      480
Asn Leu Thr Ile Leu Asp Leu Ser Asn Asn Asn Ile Ala Asn Ile Asn
      485                      490                      495
Asp Asp Met Leu Glu Gly Leu Glu Lys Leu Glu Ile Leu Asp Leu Gln
      500                      505                      510
His Asn Asn Leu Ala Arg Leu Trp Lys His Ala Asn Pro Gly Gly Pro
      515                      520                      525
Ile Tyr Phe Leu Lys Gly Leu Ser His Leu His Ile Leu Asn Leu Glu
      530                      535                      540

```

Ser	Asn	Gly	Phe	Asp	Glu	Ile	Pro	Val	Glu	Val	Phe	Lys	Asp	Leu	Phe
545					550					555					560
Glu	Leu	Lys	Ile	Ile	Asp	Leu	Gly	Leu	Asn	Asn	Leu	Asn	Thr	Leu	Pro
			565						570					575	
Ala	Ser	Val	Phe	Asn	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Ser	Leu	Asn	Leu	Gln
			580					585					590		
Lys	Asn	Leu	Ile	Thr	Ser	Val	Glu	Lys	Lys	Val	Phe	Gly	Pro	Ala	Phe
	595						600					605			
Arg	Asn	Leu	Thr	Glu	Leu	Asp	Met	Arg	Phe	Asn	Pro	Phe	Asp	Cys	Thr
	610					615					620				
Cys	Glu	Ser	Ile	Ala	Trp	Phe	Val	Asn	Trp	Ile	Asn	Glu	Thr	His	Thr
625					630					635					640
Asn	Ile	Pro	Glu	Leu	Ser	Ser	His	Tyr	Leu	Cys	Asn	Thr	Pro	Pro	His
			645						650					655	
Tyr	His	Gly	Phe	Pro	Val	Arg	Leu	Phe	Asp	Thr	Ser	Ser	Cys	Lys	Asp
			660					665					670		
Ser	Ala	Pro	Phe	Glu											
			675												

<210> 17

<211> 2031

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de ADNc artificial derivada del ECD de hTLR3 de Homo sapiens que carece de un péptido señal y contiene una mutación de sustitución de alanina (A) en N636.

10 <400> 17

```

aaatgcaccg  tgagccatga  agtggcggat  tgcagccatc  tgaaactgac  ccaggtgccg  60
gatgatctgc  cgaccaacat  taccgtgctg  aacctgaccc  ataaccagct  ggcgcgcctg  120
ccggcgggcg  actttaccgg  ctatagccag  ctgaccagcc  tggatgtggg  ctttaacacc  180
attagcaaac  tggaaccgga  actgtgccag  aaactgccga  tgctgaaagt  gctgaacctg  240
cagcataacg  aactgagcca  gctgagcgat  aaaacctttg  cgttttgcac  caacctgacc  300
gaactgcata  tgatgagcaa  cagcattcag  aaaattaaaa  acaaccggtt  tgtgaaacag  360
aaaaacctga  ttaccttgga  tctgagccat  aacggcctga  gcagcaccaa  actgggcacc  420
cagggtgcag  tggaaaacct  gcaggaaact  ctgctgagca  acaacaaaat  tcaggcgctg  480
aaaagcgaag  aactggatat  tttgcggaac  agcagcctga  aaaaactgga  actgagcagc  540
aaccagatta  aagaatttag  cccgggctgc  tttcatgcga  ttggcgcgct  gtttggcctg  600
tttctgaaca  acgtgcagct  gggcccgcgc  ctgaccgaaa  aactgtgcct  ggaactggcg  660
aacaccagca  ttcgcaacct  gagcctgagc  aacagccagc  tgagcaccac  cagcaacacc  720
acctttctgg  gcctgaaatg  gaccaacctg  accatgctgg  atctgagcta  taacaacctg  780
aacgtggtgg  gcaacgatag  ctttgctggg  ctgccgcagc  tggaatatat  ttttctggaa  840
tataacaaca  ttcagcatct  gtttagccat  agcctgcatg  gcctgtttta  cgtgcgctat  900
ctgaacctga  aacgcagctt  taccaaacag  agcattagcc  tggcgagcct  gccgaaaatt  960
gatgatttta  gctttcagtg  gctgaaatgc  ctggaacatc  tgaacatgga  agataacgat  1020
attccgggca  ttaaaagcaa  catgtttacc  ggcctgatta  acctgaaata  tctgagcctg  1080
agcaacagct  ttaccagcct  gcgcaccctg  accaacgaaa  cctttgtgag  cctggcgcat  1140
agcccgctgc  atattctgaa  cctgaccaa  aacaaaatta  gcaaaattga  aagcgatgcg  1200
tttagctggc  tgggccatct  ggaagtgcct  gatctgggcc  tgaacgaaat  tggccaggaa  1260
ctgaccggcc  aggaatggcg  cgccctggaa  aacatttttg  aaatttatct  gagctataac  1320
aaatatctgc  agctgaccgg  caacagcttt  gcgctggtgc  cgagcctgca  gcgcctgatg  1380
ctgcgcgcgc  tggcgctgaa  aaacgtggat  agcagcccga  gcccgtttca  gccgctgcgc  1440
aacctgacca  ttctggatct  gagcaacaac  aacattgcga  acattaacga  tgatatgctg  1500

```

ES 2 375 999 T3

```

gaaggcctgg aaaaactgga aattctggat ctgcagcata acaacctggc gcgcctgtgg 1560
aaacatgcga acccgggcgg cccgatttat tttctgaaag gcctgagcca tctgcatatt 1620
ctgaacctgg aaagcaacgg ctttgatgaa attccggtgg aagtgtttaa agatctgttt 1680
gaactgaaaa ttattgatct gggcctgaac aacctgaaca ccctgccggc gagcgtgttt 1740
aacaaccagg tgagcctgaa aagcctgaac ctgcagaaaa acctgattac cagcgtggaa 1800
aaaaaagtgt ttggcccggc gtttcgcaac ctgaccgaac tggatatgcg ctttaacccg 1860
tttgattgca cctgcgaaag cattgcgtgg tttgtgaact ggattgcgga aaccatacc 1920
aacattccgg aactgagcag ccattatctg tgcaacaccc cgccgcatta tcatggcttt 1980
ccggtgcgcc tgtttgatac cagcagctgc aaagatagcg cgccgtttga a 2031

```

<210> 18

<211> 677

5 <212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos artificial derivada del ECD de hTLR3 de Homo sapiens que carece de un péptido señal y contiene una mutación de sustitución de alanina (A) en N636.

10 <400> 18

Lys	Cys	Thr	Val	Ser	His	Glu	Val	Ala	Asp	Cys	Ser	His	Leu	Lys	Leu
1				5					10					15	
Thr	Gln	Val	Pro	Asp	Asp	Leu	Pro	Thr	Asn	Ile	Thr	Val	Leu	Asn	Leu
			20					25					30		
Thr	His	Asn	Gln	Leu	Arg	Arg	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Phe	Thr	Arg	Tyr
		35					40					45			
Ser	Gln	Leu	Thr	Ser	Leu	Asp	Val	Gly	Phe	Asn	Thr	Ile	Ser	Lys	Leu
	50					55					60				
Glu	Pro	Glu	Leu	Cys	Gln	Lys	Leu	Pro	Met	Leu	Lys	Val	Leu	Asn	Leu
65					70					75					80
Gln	His	Asn	Glu	Leu	Ser	Gln	Leu	Ser	Asp	Lys	Thr	Phe	Ala	Phe	Cys
				85					90					95	
Thr	Asn	Leu	Thr	Glu	Leu	His	Leu	Met	Ser	Asn	Ser	Ile	Gln	Lys	Ile
			100					105					110		
Lys	Asn	Asn	Pro	Phe	Val	Lys	Gln	Lys	Asn	Leu	Ile	Thr	Leu	Asp	Leu
		115					120					125			
Ser	His	Asn	Gly	Leu	Ser	Ser	Thr	Lys	Leu	Gly	Thr	Gln	Val	Gln	Leu
	130					135					140				
Glu	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Leu	Leu	Ser	Asn	Asn	Lys	Ile	Gln	Ala	Leu
145					150					155					160
Lys	Ser	Glu	Glu	Leu	Asp	Ile	Phe	Ala	Asn	Ser	Ser	Leu	Lys	Lys	Leu
				165					170					175	
Glu	Leu	Ser	Ser	Asn	Gln	Ile	Lys	Glu	Phe	Ser	Pro	Gly	Cys	Phe	His
			180					185					190		
Ala	Ile	Gly	Arg	Leu	Phe	Gly	Leu	Phe	Leu	Asn	Asn	Val	Gln	Leu	Gly
		195					200					205			
Pro	Ser	Leu	Thr	Glu	Lys	Leu	Cys	Leu	Glu	Leu	Ala	Asn	Thr	Ser	Ile
	210					215					220				
Arg	Asn	Leu	Ser	Leu	Ser	Asn	Ser	Gln	Leu	Ser	Thr	Thr	Ser	Asn	Thr
225					230					235					240
Thr	Phe	Leu	Gly	Leu	Lys	Trp	Thr	Asn	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Leu	Ser
				245					250				255		
Tyr	Asn	Asn	Leu	Asn	Val	Val	Gly	Asn	Asp	Ser	Phe	Ala	Trp	Leu	Pro
			260					265					270		

Gln Leu Glu Tyr Phe Phe Leu Glu Tyr Asn Asn Ile Gln His Leu Phe
 275 280 285
 Ser His Ser Leu His Gly Leu Phe Asn Val Arg Tyr Leu Asn Leu Lys
 290 295 300
 Arg Ser Phe Thr Lys Gln Ser Ile Ser Leu Ala Ser Leu Pro Lys Ile
 305 310 315 320
 Asp Asp Phe Ser Phe Gln Trp Leu Lys Cys Leu Glu His Leu Asn Met
 325 330 335
 Glu Asp Asn Asp Ile Pro Gly Ile Lys Ser Asn Met Phe Thr Gly Leu
 340 345 350
 Ile Asn Leu Lys Tyr Leu Ser Leu Ser Asn Ser Phe Thr Ser Leu Arg
 355 360 365
 Thr Leu Thr Asn Glu Thr Phe Val Ser Leu Ala His Ser Pro Leu His
 370 375 380
 Ile Leu Asn Leu Thr Lys Asn Lys Ile Ser Lys Ile Glu Ser Asp Ala
 385 390 395 400
 Phe Ser Trp Leu Gly His Leu Glu Val Leu Asp Leu Gly Leu Asn Glu
 405 410 415
 Ile Gly Gln Glu Leu Thr Gly Gln Glu Trp Arg Gly Leu Glu Asn Ile
 420 425 430
 Phe Glu Ile Tyr Leu Ser Tyr Asn Lys Tyr Leu Gln Leu Thr Arg Asn
 435 440 445
 Ser Phe Ala Leu Val Pro Ser Leu Gln Arg Leu Met Leu Arg Arg Val
 450 455 460
 Ala Leu Lys Asn Val Asp Ser Ser Pro Ser Pro Phe Gln Pro Leu Arg
 465 470 475 480
 Asn Leu Thr Ile Leu Asp Leu Ser Asn Asn Ile Ala Asn Ile Asn
 485 490 495
 Asp Asp Met Leu Glu Gly Leu Glu Lys Leu Glu Ile Leu Asp Leu Gln
 500 505 510
 His Asn Asn Leu Ala Arg Leu Trp Lys His Ala Asn Pro Gly Gly Pro
 515 520 525
 Ile Tyr Phe Leu Lys Gly Leu Ser His Leu His Ile Leu Asn Leu Glu
 530 535 540
 Ser Asn Gly Phe Asp Glu Ile Pro Val Glu Val Phe Lys Asp Leu Phe
 545 550 555 560
 Glu Leu Lys Ile Ile Asp Leu Gly Leu Asn Asn Leu Asn Thr Leu Pro
 565 570 575
 Ala Ser Val Phe Asn Asn Gln Val Ser Leu Lys Ser Leu Asn Leu Gln
 580 585 590
 Lys Asn Leu Ile Thr Ser Val Glu Lys Lys Val Phe Gly Pro Ala Phe
 595 600 605
 Arg Asn Leu Thr Glu Leu Asp Met Arg Phe Asn Pro Phe Asp Cys Thr
 610 615 620
 Cys Glu Ser Ile Ala Trp Phe Val Asn Trp Ile Ala Glu Thr His Thr
 625 630 635 640
 Asn Ile Pro Glu Leu Ser Ser His Tyr Leu Cys Asn Thr Pro Pro His
 645 650 655
 Tyr His Gly Phe Pro Val Arg Leu Phe Asp Thr Ser Ser Cys Lys Asp
 660 665 670
 Ser Ala Pro Phe Glu
 675

<210> 19

<211> 2031

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Secuencia de ADNc artificial derivada del ECD de hTLR3 de Homo sapiens que carece de un péptido señal y contiene mutaciones de sustitución de alanina (A) en N221, N226, N387 y N636.

<400> 19

```

aatgcaccg tgagccatga agtggcggat tgcagccatc tgaaactgac ccaggtgccc 60
gatgatctgc cgaccaacat taccgtgctg aacctgaccc ataaccagct gcgccgcctg 120
ccggcggcga actttacccg ctatagccag ctgaccagcc tggatgtggg ctttaacacc 180
attagcaaac tggaaacgga actgtgccag aaactgccga tgctgaaagt gctgaacctg 240
cagcataacg aactgagcca gctgagcgat aaaacctttg cgttttgcac caacctgacc 300
gaactgcatc tgatgagcaa cagcattcag aaaattaaaa acaaccggtt tgtgaaacag 360
aaaaacctga ttaccttgga tctgagccat aacggcctga gcagcaccaa actgggcacc 420
caggtgcagc tggaaaacct gcaggaactg ctgctgagca acaacaaaat tcaggcgctg 480
aaaagcgaag aactggatat ttttgcgaa agcagcctga aaaaactgga actgagcagc 540
aaccagatta aagaatttag cccgggctgc tttcatgcga ttggccgcct gtttggcctg 600
tttctgaaca acgtgcagct gggcccgcgc ctgaccgaaa aactgtgcct ggaactggcg 660
gcgaccagca ttgcgcgcct gagcctgagc aacagccagc tgagcaccac cagcaacacc 720
acctttctgg gcctgaaatg gaccaacctg accatgctgg atctgagcta taacaacctg 780
aacgtggtgg gcaacgatat ctttgcgtgg ctgcgcgcgc tggaaatatt ttttctggaa 840
tataacaaca ttcagcatct gtttagccat agcctgcatt gcctgtttta cgtgcgctat 900
ctgaacctga aacgcagctt taccaaacag agcattagcc tggcgagcct gccgaaaatt 960
gatgatttta gctttcagtg gctgaaatgc ctggaacatc tgaacatgga agataacgat 1020
attccgggca ttaaaagcaa catgtttacc ggcctgatta acctgaaata tctgagcctg 1080
agcaacagct ttaccagcct gcgcaccctg accaacgaaa cctttgtgag cctggcgcat 1140
agcccgcctg atattctggc gctgaccaaa aacaaaatta gcaaaattga aagcgatgcg 1200
tttagctggc tgggccatct ggaagtgcct gatctgggccc tgaacgaaat tggccaggaa 1260
ctgaccggcc aggaatggcg cggcctggaa aacatTTTTT aaatttatct gagctataac 1320
aaatatctgc agctgacccg caacagcttt gcgctggtgc cgagcctgca gcgcctgatg 1380
ctgcgcgcgc tggcgctgaa aaacgtggat agcagccgca gcccgtttca gccgctgcgc 1440
aacctgacca ttctggatct gagcaacaac aacattgcga acattaacga tgatatgctg 1500
gaaggcctgg aaaaactgga aattctggat ctgcagcata acaacctggc gcgcctgtgg 1560
aaacatgcga acccgggcgc cccgatttat tttctgaaag gcctgagcca tctgcataat 1620
ctgaacctgg aaagcaacgc ctttgatgaa attccggtgg aagtgtttta agatctgttt 1680
gaactgaaaa ttattgatct gggcctgaac aacctgaaca cctgcccgc gagcgtgttt 1740
aacaaccagg tgagcctgaa aagcctgaac ctgcagaaaa acctgattac cagcgtggaa 1800
aaaaaagtgt ttggcccgcc gtttcgcaac ctgaccgaac tggatatgcg ctttaacccg 1860
tttgattgca cctgcgaaaag cattgcgtgg tttgtgaact ggattgcgga aaccataacc 1920
aacattccgg aactgagcag ccattatctg tgcaacaccc cgccgcatta tcatggcttt 1980
ccggtgcgcc tgtttgatac cagcagctgc aaagatagcg cgccgtttga a 2031

```

10 <210> 20

<211> 677

<212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos artificial derivada del ECD de hTLR3 de Homo sapiens que carece de un péptido señal y contiene mutaciones de sustitución de alanina (A) en N221, N226, N387 y N636.

<400> 20

Lys	Cys	Thr	Val	Ser	His	Glu	Val	Ala	Asp	Cys	Ser	His	Leu	Lys	Leu
1				5					10				15		
Thr	Gln	Val	Pro	Asp	Asp	Leu	Pro	Thr	Asn	Ile	Thr	Val	Leu	Asn	Leu
			20					25					30		
Thr	His	Asn	Gln	Leu	Arg	Arg	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Phe	Thr	Arg	Tyr
		35					40					45			
Ser	Gln	Leu	Thr	Ser	Leu	Asp	Val	Gly	Phe	Asn	Thr	Ile	Ser	Lys	Leu
	50					55					60				
Glu	Pro	Glu	Leu	Cys	Gln	Lys	Leu	Pro	Met	Leu	Lys	Val	Leu	Asn	Leu
65					70					75					80
Gln	His	Asn	Glu	Leu	Ser	Gln	Leu	Ser	Asp	Lys	Thr	Phe	Ala	Phe	Cys
				85					90					95	
Thr	Asn	Leu	Thr	Glu	Leu	His	Leu	Met	Ser	Asn	Ser	Ile	Gln	Lys	Ile
			100					105					110		
Lys	Asn	Asn	Pro	Phe	Val	Lys	Gln	Lys	Asn	Leu	Ile	Thr	Leu	Asp	Leu
		115					120					125			
Ser	His	Asn	Gly	Leu	Ser	Ser	Thr	Lys	Leu	Gly	Thr	Gln	Val	Gln	Leu
	130					135					140				
Glu	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Leu	Leu	Ser	Asn	Asn	Lys	Ile	Gln	Ala	Leu
145					150					155					160
Lys	Ser	Glu	Glu	Leu	Asp	Ile	Phe	Ala	Asn	Ser	Ser	Leu	Lys	Lys	Leu
				165					170					175	
Glu	Leu	Ser	Ser	Asn	Gln	Ile	Lys	Glu	Phe	Ser	Pro	Gly	Cys	Phe	His
			180					185					190		
Ala	Ile	Gly	Arg	Leu	Phe	Gly	Leu	Phe	Leu	Asn	Asn	Val	Gln	Leu	Gly
		195					200					205			
Pro	Ser	Leu	Thr	Glu	Lys	Leu	Cys	Leu	Glu	Leu	Ala	Ala	Thr	Ser	Ile
	210					215					220				
Arg	Ala	Leu	Ser	Leu	Ser	Asn	Ser	Gln	Leu	Ser	Thr	Thr	Ser	Asn	Thr
225					230						235				240
Thr	Phe	Leu	Gly	Leu	Lys	Trp	Thr	Asn	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Leu	Ser
				245					250					255	
Tyr	Asn	Asn	Leu	Asn	Val	Val	Gly	Asn	Asp	Ser	Phe	Ala	Trp	Leu	Pro
			260				265						270		
Gln	Leu	Glu	Tyr	Phe	Phe	Leu	Glu	Tyr	Asn	Asn	Ile	Gln	His	Leu	Phe
		275					280					285			
Ser	His	Ser	Leu	His	Gly	Leu	Phe	Asn	Val	Arg	Tyr	Leu	Asn	Leu	Lys
	290					295					300				
Arg	Ser	Phe	Thr	Lys	Gln	Ser	Ile	Ser	Leu	Ala	Ser	Leu	Pro	Lys	Ile
305					310					315					320
Asp	Asp	Phe	Ser	Phe	Gln	Trp	Leu	Lys	Cys	Leu	Glu	His	Leu	Asn	Met
				325					330					335	
Glu	Asp	Asn	Asp	Ile	Pro	Gly	Ile	Lys	Ser	Asn	Met	Phe	Thr	Gly	Leu
			340				345						350		
Ile	Asn	Leu	Lys	Tyr	Leu	Ser	Leu	Ser	Asn	Ser	Phe	Thr	Ser	Leu	Arg
		355					360					365			
Thr	Leu	Thr	Asn	Glu	Thr	Phe	Val	Ser	Leu	Ala	His	Ser	Pro	Leu	His
	370					375						380			
Ile	Leu	Ala	Leu	Thr	Lys	Asn	Lys	Ile	Ser	Lys	Ile	Glu	Ser	Asp	Ala
385					390						395				400
Phe	Ser	Trp	Leu	Gly	His	Leu	Glu	Val	Leu	Asp	Leu	Gly	Leu	Asn	Glu
				405					410					415	
Ile	Gly	Gln	Glu	Leu	Thr	Gly	Gln	Glu	Trp	Arg	Gly	Leu	Glu	Asn	Ile
			420				425					430			
Phe	Glu	Ile	Tyr	Leu	Ser	Tyr	Asn	Lys	Tyr	Leu	Gln	Leu	Thr	Arg	Asn
		435					440					445			

Ser	Phe	Ala	Leu	Val	Pro	Ser	Leu	Gln	Arg	Leu	Met	Leu	Arg	Arg	Val
450						455					460				
Ala	Leu	Lys	Asn	Val	Asp	Ser	Ser	Pro	Ser	Pro	Phe	Gln	Pro	Leu	Arg
465					470					475					480
Asn	Leu	Thr	Ile	Leu	Asp	Leu	Ser	Asn	Asn	Asn	Ile	Ala	Asn	Ile	Asn
				485					490					495	
Asp	Asp	Met	Leu	Glu	Gly	Leu	Glu	Lys	Leu	Glu	Ile	Leu	Asp	Leu	Gln
			500					505					510		
His	Asn	Asn	Leu	Ala	Arg	Leu	Trp	Lys	His	Ala	Asn	Pro	Gly	Gly	Pro
	515						520					525			
Ile	Tyr	Phe	Leu	Lys	Gly	Leu	Ser	His	Leu	His	Ile	Leu	Asn	Leu	Glu
	530					535					540				
Ser	Asn	Gly	Phe	Asp	Glu	Ile	Pro	Val	Glu	Val	Phe	Lys	Asp	Leu	Phe
545					550					555					560
Glu	Leu	Lys	Ile	Ile	Asp	Leu	Gly	Leu	Asn	Asn	Leu	Asn	Thr	Leu	Pro
				565					570					575	
Ala	Ser	Val	Phe	Asn	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Ser	Leu	Asn	Leu	Gln
			580					585					590		
Lys	Asn	Leu	Ile	Thr	Ser	Val	Glu	Lys	Lys	Val	Phe	Gly	Pro	Ala	Phe
	595					600						605			
Arg	Asn	Leu	Thr	Glu	Leu	Asp	Met	Arg	Phe	Asn	Pro	Phe	Asp	Cys	Thr
	610					615					620				
Cys	Glu	Ser	Ile	Ala	Trp	Phe	Val	Asn	Trp	Ile	Ala	Glu	Thr	His	Thr
625					630					635					640
Asn	Ile	Pro	Glu	Leu	Ser	Ser	His	Tyr	Leu	Cys	Asn	Thr	Pro	Pro	His
				645					650					655	
Tyr	His	Gly	Phe	Pro	Val	Arg	Leu	Phe	Asp	Thr	Ser	Ser	Cys	Lys	Asp
			660					665					670		
Ser	Ala	Pro	Phe	Glu											
				675											

REIVINDICACIONES

1. Una cadena peptídica que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N.º: 6 y al menos una mutación en 3 residuos de aminoácidos de un alineamiento de posición con N636 de la secuencia de aminoácidos SEC ID N.º: 6.
2. Una cadena peptídica que comprende la secuencia de aminoácidos, SEC ID N.º: 14, SEC ID N.º: 18 o SEC ID N.º: 20.
3. Un ácido nucleico que codifica la cadena peptídica de la reivindicación 1 ó 2.
4. El ácido nucleico de la reivindicación 3 que comprende la secuencia de ácidos nucleicos de, SEC ID N.º: 13, SEC ID N.º: 17 o SEC ID N.º: 19.
5. La cadena peptídica de la reivindicación 1 ó 2 para usar en un procedimiento de modular actividad TLR3 en una célula, en la que la modulación es atenuación.
6. El ácido nucleico de la reivindicación 3 para usar en un procedimiento de modular actividad TLR3 en una célula, en la que la modulación es atenuación.

Fig. 1

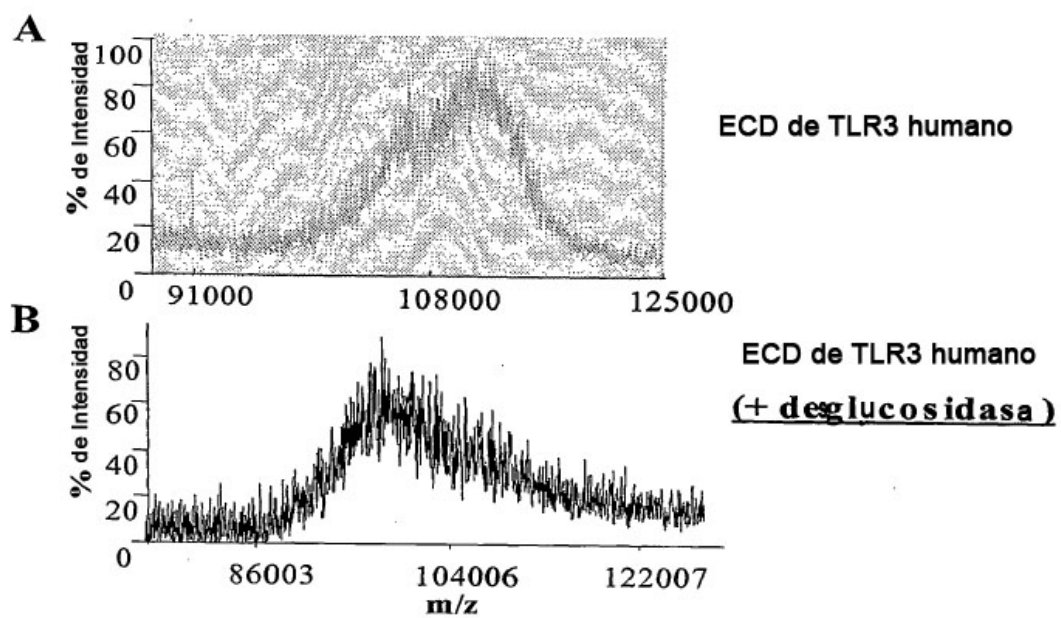


Fig. 2

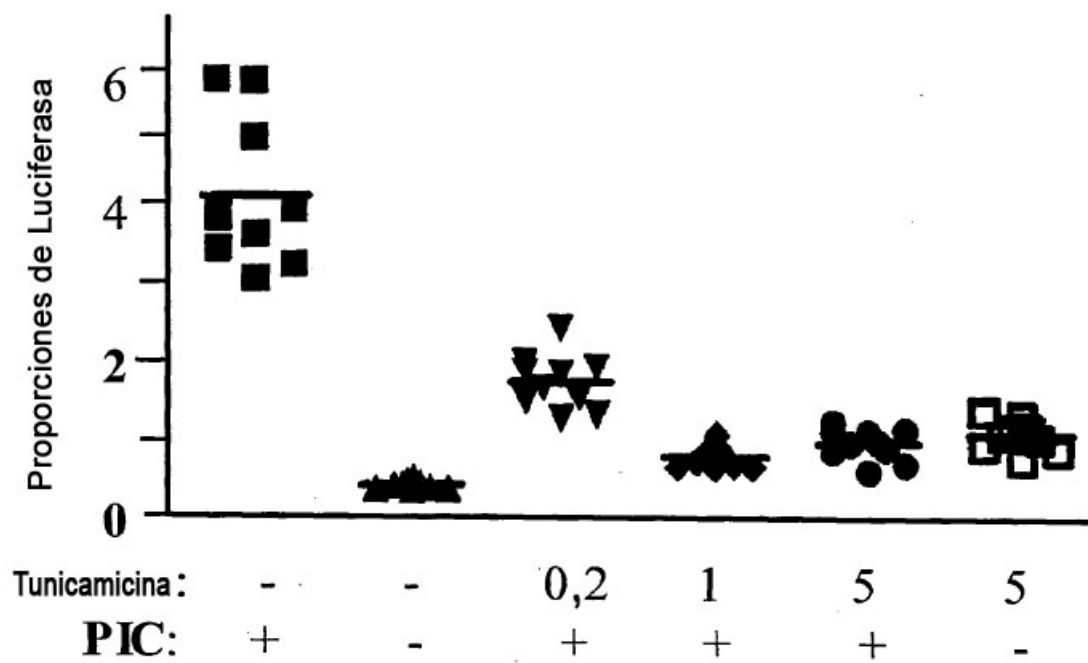


Fig. 3

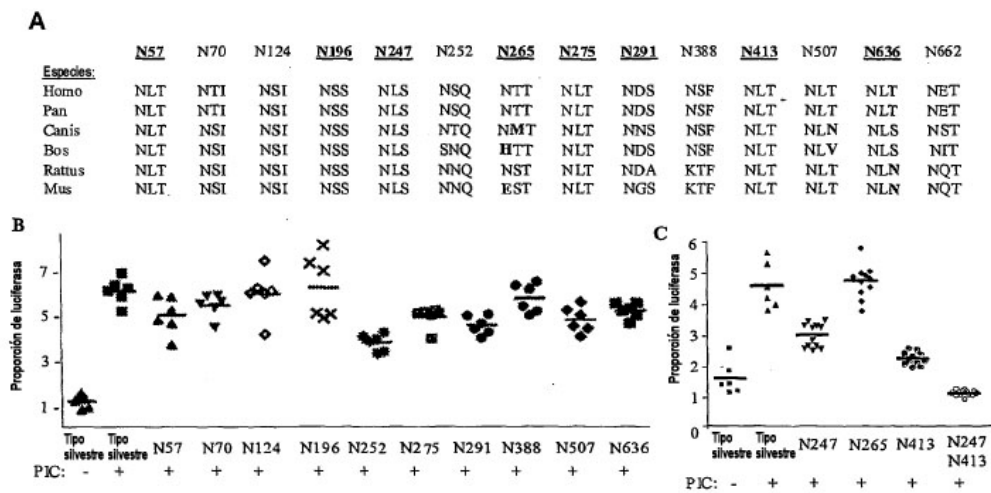


Fig. 4

