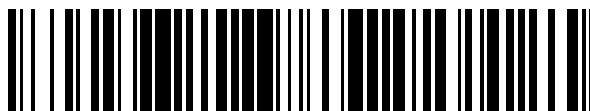


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 335**

51 Int. Cl.:
A61K 38/17 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09782523 .6**
96 Fecha de presentación: **02.09.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2331114**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2011**

54 Título: **Receptor Fc-gamma para el tratamiento de la esclerosis múltiple mediada por los linfocitos B**

30 Prioridad:
05.09.2008 EP 08163800

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.08.2012

73 Titular/es:
**SuppreMol GmbH
Am Klopferspitz 19
82152 Martinsried/München, DE**

72 Inventor/es:
**BUCKEL, Peter y
JACOB, Uwe**

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

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 2 386 335 T3

DESCRIPCIÓN

Receptor Fc-gamma para el tratamiento de la esclerosis múltiple mediada por los linfocitos B.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere al campo de la biotecnología y terapéutica. La invención se refiere al receptor Fcγ (receptor Fc-gamma) para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple, en el que la esclerosis múltiple es una forma de esclerosis múltiple mediada por los linfocitos B y/o una forma de esclerosis múltiple activada por autoanticuerpos.

10 **Antecedentes de la invención**

Las hipótesis actuales favorecen la idea de que los linfocitos T desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de la esclerosis múltiple (EM), que se basó inicialmente en la observación de que los linfocitos T son la clase linfocítica predominante presente en las lesiones de EM (Windhagen, *et al.*, Cytokine, secretion of myelin basic protein reactive T cells in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 91:1-9, 1998; Hafler D.A., *et al.*, Oral administration of myelin induces antigen-specific TGF-beta 1 secreting cells in patients with multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Science*, 835:120-131, 1997; Lovett-Racke, A.E., *et al.*, Decreased dependence of myelin basic protein-reactive T cells on CD28-mediated costimulation in multiple sclerosis patients, *Journal of Clinical Investigation*, 101:725-730, 1998). Esta observación continúa siendo una característica distintiva cardinal de la enfermedad, y está apoyada por un número de observaciones. Por ejemplo, los linfocitos auxiliares T CD4+ activos que poseen receptores de linfocitos T antimiélinina (TCR) están presentes en el fluido cerebroespinal (CSF) de pacientes con EM. Además, se han detectado niveles elevados de citocinas semejantes a Th1 en el CSF de pacientes con EM, y se han correlacionado con el empeoramiento de la enfermedad en algunos casos (Calabresi *et al.*, Cytokine expression in cells derived from CSF of multiple sclerosis patients. *Journal of Neuroimmunology*, 89:198-205, 1998).

Sin embargo, también ha habido ciertos signos de que los linfocitos B pueden estar implicados en el desarrollo y la perpetuación de la EM incluyendo:

- (1) niveles inmunoglobulinicos elevados en el CSF de pacientes con EM (Link, H., *et al.*, Immunoglobulins in multiple sclerosis and infections of the nervous system, *Archives of Neurology*, 25:326-344, 1971; Link, H., *et al.*, Immunoglobulin class and light chain type of oligoclonal bands in CSF in multiple sclerosis determined by agarose gel electrophoresis and immunofixation. *Ann Neurol*, 6(2):107-110, 1979; Perez, L., *et al.*, B cells capable of spontaneous IgG secretion in cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis: dependancy on local IL-6 production. *Clinical Experimental Immunology*, 101:449-452, 1995),
- (2) formación de bandas de inmonuglobulinas en el CSF de pacientes con EM (Link, H., *et al.*, Immunoglobulin class and light chain type of oligoclonal bands in CSF in multiple sclerosis determined by agarose gel electrophoresis and immunofixation. *Ann Neurol*, 6(2):107-110, 1979),
- (3) distorsión de la relación κ:λ en el CSF de pacientes con EM (Hauser, S.L., *et al.*, Clonally restricted B cells in peripheral blood of multiple sclerosis patients: kappa/lambda staining patterns. *Annals of Neurology*, 11:408-412,1982),
- (4) la presencia de anticuerpos antimiélinina en el CSF de pacientes con EM (Sun, J. H., *et al.*, B cell responses to myelin-oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis. *Journal of Immunology*, 146:1490-1495, 1991), y
- (5) la demostración de que los anticuerpos procedentes del CSF de pacientes con EM pueden contribuir a la extensión global de la lesión tisular en estos pacientes (Lassmann, H., *et al.*, Experimental allergic encephalomyelitis: the balance between encephalitogenic T lymphocytes and demyelinating antibodies determines size and structure of demyelinated lesions. *Acta Neuropathology*, 75:566-576, 1988).

Un número de publicaciones demuestra tal mediación de los linfocitos B: Bourquin, *et al.*, *The journal of Immunology*, 2003, 171: 455-461; Stromnes *et al.* *Nature Protocols*, Vol. 1, No. 4, 2006: 1810-1818; Stromnes *et al.* *Nature Protocols*, Vol. 1, No. 4, 2006: 1952-19160; Oliver, *et al.*, *The Journal of Immunology*, 2003, 171: 462-468.

El papel básico de los linfocitos B en el sistema inmunitario es mediar las respuestas inmunitarias humores. Esto es, segregar proteínas denominadas anticuerpos (o inmunoglobulinas) que se unen a cuerpos extraños y los marcan para la eliminación del organismo por otras células inmunitarias, tales como células NK y macrófagos.

Se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos dados a conocer en la bibliografía médica que la globulina inmunitaria intravenosa (IVIG) tiene un impacto sobre dos consideraciones importantes en la esclerosis múltiple recidivante-remitente. La IVIG reduce la frecuencia del empeoramiento agudo, y reduce la intensidad y duración del empeoramiento agudo. Aparentemente, un subconjunto de pacientes tiene una implicación destacada de linfocitos B en la esclerosis múltiple. Por tanto, sería ventajoso tener sustancias y métodos para el tratamiento de tales pacientes

con esclerosis múltiple mediada por los linfocitos B.

La IVIG representa la inmunoglobulina humana reunida de muchos donantes. El mecanismo exacto mediante el cual la IVIG mejora las enfermedades mediadas por autoanticuerpos es desconocido. Sin embargo, se podría demostrar que a) la eficacia de IVIG depende de la expresión del receptor Fc, b) la relación de autoanticuerpos a inmunoglobulina normal (IVIG) está desviada, lo que conduce a una degradación potenciada de autoanticuerpos, y c) la IVIG contiene la red completa de anticuerpos humanos y anticuerpos antiidiotípicos (anticuerpos contra anticuerpos), lo que conduce a la neutralización de anticuerpos.

Sumario de la invención

Se ha descubierto sorprendentemente que la hipótesis actual de que los linfocitos B desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de la esclerosis múltiple (EM) no es al menos totalmente correcta. Los inventores se centraron en la forma de esclerosis múltiple mediada por los linfocitos B, y sorprendentemente son capaces de proporcionar un tratamiento especial.

La invención se refiere al receptor Fcγ (receptor Fc-gamma) para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple, en el que la esclerosis múltiple es una forma de esclerosis múltiple mediada por los linfocitos B y/o una fórmula de esclerosis múltiple activada por autoanticuerpos. La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen el receptor Fcγ (receptor Fc-gamma) para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple, en el que la esclerosis múltiple es una forma de esclerosis múltiple mediada por los linfocitos B y/o una forma de esclerosis múltiple activada por autoanticuerpos.

Los receptores Fc (FcR) desempeñan un papel clave a la hora de defender el organismo humano frente a infecciones. Después de que los patógenos obtienen acceso al torrente sanguíneo, son opsonizados por inmunoglobulinas (Igs). Los inmunocomplejos resultantes se unen, debido a su multivalencia, con gran avidez a células que poseen FcR, conduciendo al agrupamiento de los FcR, lo que dispara varias funciones efectoras (Metzger, H., 1992A). Estas incluyen, dependiendo del tipo de FcR expresado y de las proteínas asociadas, endocitosis con neutralización subsiguiente de los patógenos y presentación antigénica, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), secreción de mediadores o la regulación de producción de anticuerpos (Fridman, *et al.*, 1992; van de Winkel y Capel, 1993).

Existen FcR específicos para todas las clases de Ig, siendo aquellos para IgG los más abundantes con la diversidad más amplia. Junto con el receptor de afinidad elevada para IgE (FcεRIa), FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) y FcγRIIIa (CD16) aparecen como proteínas transmembranarias de tipo I o en formas solubles (sFcR), pero también existe una forma del FcγRIII (FcγRIIIb) anclada a glucosilfosfatidilinositol. Además, los FcγRs aparecen en diversas isoformas (FcγRIa, b1, b2, c; FcγRIIIa1-2, b1-3, c) y alelos (FcγRIIIa1-HR, -LR; FcγRIIIb-NA1, -NA2) (van de Winkel y Capel, 1993). En contraste con las partes extracelulares homologas globales, el cruzamiento transmembranario y los dominios citoplásmicos difieren. Pueden estar suprimidos completamente, o pueden tener un tamaño de 8 kDa. Pueden contener un motivo de activación de inmunorreceptor a base de tirosina (ITAM) de 26 aminoácidos, como en FcγRIIa, o un motivo inhibidor (ITIM) de 13 aminoácidos respectivo en FcγRIIb implicado en la transducción de señales (Amigorena, *et al.*, 1992).

En la presente memoria, EAE es la encefalomielitis autoinmunitaria experimental.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere al receptor Fcγ (receptor Fc-gamma) para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple, en el que la esclerosis múltiple es una forma de esclerosis múltiple mediada por los linfocitos B y/o una forma de esclerosis múltiple activada por autoanticuerpos.

La mediación de la esclerosis múltiple por linfocitos B y/o la forma de esclerosis múltiple activada por autoanticuerpos se caracterizan por una o más de las siguientes características: (a) la esclerosis múltiple mejora si el paciente se somete a tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IVIG), y/o (b) la esclerosis múltiple mejora si el paciente se somete a tratamiento con anticuerpos anti-CD20, y/o (c) la esclerosis múltiple mejora si el paciente se somete a plasmaféresis, y/o (d) la esclerosis múltiple mejora si el paciente se somete a inmunoadsorción, (e) la presencia de autoanticuerpos frente al antígeno glucoproteína oligodendrocítica miélica (MOG), y/o (f) la presencia de autoanticuerpos frente al antígeno proteína básica miélica (MBP), y/o (g) la presencia de autoanticuerpos frente a acuaporina 4.

La enfermedad de Devic es similar a la EM por cuanto el sistema inmunitario del cuerpo ataca a la mielina que rodea a las células nerviosas. A diferencia de la EM estándar, no se cree que los ataques estén mediados por los linfocitos T del sistema inmunitario, sino más bien por anticuerpos denominados NMO-IgG. Estos anticuerpos se dirigen contra una proteína denominada acuaporina 4 en las membranas celulares de astrocitos, que actúa como una canal para el transporte de agua a través de la membrana celular.

En una forma de realización preferida, la mediación de la esclerosis múltiple por los linfocitos B y/o la forma de esclerosis múltiple activada por autoanticuerpos está determinada, antes del uso del receptor Fcγ, por medio de uno o más de los siguientes ensayos: (a) determinación de si la esclerosis múltiple mejora si el paciente se somete a tratamiento con inmonoglobulina intravenosa (IVIG), y/o (b) la esclerosis múltiple mejora si el paciente se somete a tratamiento con anticuerpos anti-CD20, y/o (c) la esclerosis múltiple mejora si el paciente se somete a plasmaféresis, (d) la esclerosis múltiple mejora si el paciente se somete a inmunoadsorción, (e) determinación de si los autoanticuerpos frente al antígeno glucoproteína oligodendrocítica mielinica (MOG) están presentes en el paciente, y/o (f) determinación de si los autoanticuerpos frente al antígeno proteína básica mielinica (MBP) están presentes en el paciente, y/o (g) determinación de la presencia de autoanticuerpos frente a acuaporina 4. Preferentemente, se lleva a cabo una selección de dos de los ensayos, más preferentemente se lleva a cabo una selección de tres de los ensayos, más preferentemente se lleva a cabo una selección de cuatro de los ensayos.

Un ejemplo de un tratamiento anti-CD20 es el Rituximab. Éste es un anticuerpo monoclonal. Lamentablemente, tiene efectos secundarios graves, que se podrían mejorar si se usase la presente proteína, es decir, polipéptidos, en lugar de Rituximab.

Durante la plasmaféresis, la sangre se extrae inicialmente del cuerpo a través de una aguja o un catéter previamente implantado. Entonces se elimina el plasma de la sangre mediante un separador celular. Habitualmente se usan tres procedimientos para separar el plasma de la sangre:

Centrifugación de flujo discontinuo:

Se necesita un tubo de catéter venoso. Típicamente, se elimina un lote de sangre de 300 ml de una sola vez y se centrifuga para separar el plasma de las células de la sangre.

Centrifugación de flujo continuo:

Se usan dos tubos venosos. Este método requiere que salga del cuerpo un volumen ligeramente menor de una sola vez, puesto que es capaz de eliminar continuamente el plasma por centrifugación.

Filtración del plasma:

Se usan dos tubos venosos. El plasma se filtra usando un equipo de hemodiálisis estándar. Este proceso continuo requiere extraer del cuerpo de una sola vez menos de 100 ml de sangre.

Durante la inmunoadsorción, la sangre de un paciente se aclara de inmunoglobulina mediante columna de cromatografía de afinidad extracorpórea.

Cada método tiene sus ventajas y sus desventajas. Después de la separación del plasma, las células de la sangre se devuelven a la persona sometida a tratamiento, mientras que el plasma que contiene los anticuerpos se trata en primer lugar y después se devuelve al paciente por plasmaféresis tradicional. (En el intercambio plasmático, el plasma eliminado se desecha y el paciente recibe plasma de donante de sustitución, o disolución salina con proteínas añadidas). Durante el procedimiento, generalmente se administra al paciente una medicación para evitar que la sangre se coagule (un anticoagulante). En enfermedades particulares, la plasmaféresis se usa como una terapia.

Un uso importante de la plasmaféresis es en la terapia de trastornos autoinmunitarios. Sin embargo, el método es extremadamente exigente para el paciente.

El documento WO 2008/017363 describe unos medios para estudiar la mediación de los linfocitos B. En particular, describe unos medios para detectar autoanticuerpos frente a MOG y acuaporina 4. El documento WO 2008/017363 se incorpora como referencia.

En una forma de realización preferida de la invención, el receptor FcR es de origen humano. El receptor Fcγ según la invención se selecciona preferentemente de entre el grupo de FcγRI (CD64), FcγRIIa (CD32), FcγRIIB1 (CD32), FcγRIIB2 (CD32), FcγRIIc (CD32), FcγRIIIA (CD16) y FcγRIIB (CD16).

FcγRIIB1 (CD32) y FcγRIIB2 (CD32) también son denominadas isoformas, es decir, las isoformas 1 y 2.

Según la presente invención, la preparación de los receptores Fc solubles tienen lugar en células procariotas o eucariotas. También puede tener lugar en células eucariotas. Si tiene lugar en célula procariotas (véase el documento EP-B1 1 135 486), se forman cuerpos de inclusión insolubles que contienen la proteína recombinante, facilitando así la purificación mediante separación de los cuerpos de inclusión de otros componentes celulares antes de que tenga lugar la renaturalización de las proteínas contenidas en ellos. La renaturalización de los FcR según la presente invención, que están contenidos en los cuerpos de inclusión, puede tener lugar principalmente según métodos conocidos. La ventaja de la preparación en células procariotas, la preparación de cuerpos de inclusión y los

receptores Fc solubles recombinantes así obtenidos, hace posible obtener una preparación de FcR muy pura y, en particular, también muy homogénea. También, debido a la ausencia de glucosilación, el producto obtenido es de una gran homogeneidad. Sin embargo, en algunos casos, puede ser deseada la glucosilación.

Una célula hospedante se manipula mediante ingeniería genética con el polinucleótido o el vector que codifica o que posee el FcR. Las células hospedantes que se pueden usar para los fines de la invención incluyen, pero no se limitan a, células procariotas tales como bacterias (por ejemplo, *E. coli* y *B. subtilis*), que se pueden transformar con, por ejemplo, vectores de expresión recombinantes de ADN bacteriofágico, ADN plasmídico, o ADN cosmídico, que contienen las moléculas polinucleotídicas que codifican el FcR; células eucariotas simples, como levaduras (por ejemplo *Saccharomyces* y *Pichia*), que se pueden transformar con, por ejemplo, vectores de expresión de levaduras recombinantes que contienen la molécula polinucleotídica de la invención, es decir, las moléculas polinucleotídicas que codifican el FcR; sistemas de células de insectos, como, por ejemplo, las células Sf9 o Hi5, que se pueden infectar con, por ejemplo, vectores de expresión víricos recombinantes (por ejemplo, baculovirus) que contienen las moléculas polinucleotídicas de la invención; *Xenopus* oocytes, que se puede inyectar con, por ejemplo, plásmidos; sistemas de células vegetales, que se pueden infectar con, por ejemplo, vectores de expresión víricos recombinantes (por ejemplo, virus del mosaico de la coliflor (CaMV) o virus del mosaico del tabaco (TMV)), o se pueden transformar con vectores de expresión plasmídicos recombinantes (por ejemplo, plásmido Ti) que contiene un FcR o una secuencia nucleotídica variable; o sistemas celulares de mamíferos, por ejemplo células COS, CHO, BH, HEK293, VERO, HeLa, MDCK, Wi38, Swiss 3T3 y NIH 3T3, que se pueden transformar con constructos de expresión recombinantes que contienen, por ejemplo, promotores derivados de, por ejemplo, el genoma de células de mamíferos (por ejemplo, el promotor de metalotioneína), de virus de mamíferos (por ejemplo, el promotor tardío adenovírico, CMV IE y el promotor de 7,5K del virus de la vacuna), o de células bacterianas (por ejemplo, se emplea la unión del represor de tet en el sistema de tet-on y tet-off). También son útiles como células hospedantes las células primarias o secundarias obtenidas directamente de un mamífero y transfectadas con un vector plasmídico o infectadas con un vector vírico. Dependiendo de la célula hospedante y del vector respectivo usado para introducir el polinucleótido de la invención, el polinucleótido se puede integrar, por ejemplo, en el cromosoma o en el ADN mitocondrial, o se puede mantener extracromosómicamente como, por ejemplo, episómicamente, o puede estar comprendido sólo transitoriamente en las células.

En la secuencia de FcγRIIb se encuentran tres sitios potenciales de N-glucosilación. Los tres sitios están sobre la superficie de la molécula, y son accesibles. Están situados en los bucles EIF (N61 y N142) de ambos dominios, y en la hebra E (N 135) del dominio C-terminal. Los FcR aislados de células de mamíferos están muy glucosilados. Puesto que FcR se glucosila *in vivo*, puede ser deseable escoger un sistema de expresión que proporcione una glucosilación fiable de la proteína. En consecuencia, se prefiere introducir los polinucleótidos que codifican el FcR de la presente invención en células eucariotas superiores, en particular en células de mamíferos, por ejemplo células COS, CHO, BHK, HEK293, VERO, HeLa, MDCK, Wi38, Swiss 3T3 o NIH 3T3.

Preferentemente, el receptor Fcγ según la invención carece del dominio transmembranario y/o del péptido señal, y es soluble. Las formas solubles de los receptores Fc (sFcR) tales como FcγRIII median la regulación, específica del isotipo, del crecimiento de linfocitos B y la producción de inmunoglobulinas. En un modelo murino de mieloma, el sFcR suprime el crecimiento y la producción inmunoglobulínica de células tumorales (Muller, *et al.*, 1985; Roman, *et al.*, 1988; Teillaud, *et al.*, 1990). Además, el sFcR se une a IgG de superficie en cultivos de células de mieloma que segregan IgG humanas y efectúa la supresión del crecimiento de células tumorales y la secreción de IgG. La exposición prolongada de estas células a sFcR da como resultado citólisis de las células tumorales (Hoover, *et al.*, 1995).

Los polipéptidos del receptor Fcγ pueden ser cualquiera de los descritos anteriormente, pero con no más de diez (por ejemplo, no más de: diez, nueve, ocho, siete, seis, cinco, cuatro, tres, dos, o una) sustituciones conservadoras. Las sustituciones conservadoras son conocidas en la técnica, e incluyen típicamente la sustitución de, por ejemplo, un aminoácido polar por otro aminoácido polar, y un aminoácido ácido por otro aminoácido ácido. En consecuencia, las sustituciones conservadoras incluyen preferentemente sustituciones con los siguientes grupos de aminoácidos: glicina, alanina, valina, prolina, isoleucina y leucina (cadena lateral alifática no polar); ácido aspártico y ácido glutámico (cadena lateral cargada negativamente); asparagina, glutamina, metionina, cisteína, serina y treonina (cadena lateral no cargada polar); lisina, histidina y arginina; y fenilalanina, triptófano y tirosina (cadena lateral aromática); y lisina, arginina e histidina (cadena lateral cargada positivamente). Es bien sabido en la técnica cómo determinar el efecto de una sustitución dada, por ejemplo sobre el pK_i, etc. Todo lo que se necesita de un polipéptido que tenga una o más sustituciones conservadoras es que tenga al menos 50% (por ejemplo, al menos; 55%; 60%; 65%; 70%; 75%; 80%; 85%; 90%; 95%; 98%; 99%; 99,5%; o 100% o más) de la actividad del receptor Fcγ inalterado según la invención.

Tanto los polipéptidos como los péptidos se pueden producir mediante técnicas de ADN recombinante *in vitro* estándares y transgénesis *in vivo*, usando secuencias nucleotídicas que codifican los polipéptidos o péptidos apropiados. Para construir vectores de expresión que contienen secuencias codificantes relevantes y señales de control transcripcionales/traduccionales apropiadas, se pueden usar métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Véanse, por ejemplo, las técnicas descritas en Sambrook, *et al.*, Molecular cloning; A Laboratory Manual (2ª Ed.) [Cold Spring Harbor Laboratory, N.Y., 1989], y Ausubel, *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology [Green

Publishing Associates and Wiley Interscience, N.Y., 1989].

Los polipéptidos y fragmentos de la invención, es decir, polipéptidos aislados, también incluyen los descritos anteriormente, pero modificados para su uso *in vivo* mediante adición, en los extremos amino y/o carboxilo terminales, de agentes de bloqueo para facilitar la supervivencia del polipéptido relevante *in vivo*. Esto puede ser útil en las situaciones en las que los términos peptídicos tienden a ser degradados por proteasas antes de la absorción celular. Tales agentes de bloqueo pueden incluir, sin limitación, secuencias peptídicas relacionadas o no relacionadas adicionales que se pueden unir a los restos amino y/o carboxi terminales del péptido a administrar. Esto se puede hacer químicamente durante la síntesis del péptido, o mediante tecnología de ADN recombinante mediante métodos familiares para los expertos normales.

Como alternativa, se pueden unir agentes de bloqueo, tales como ácido piroglutámico u otras moléculas conocidas en la técnica, a los restos amino y/o carboxi terminales; o el grupo amino en el término amino, o el grupo carboxi en el término carboxi se puede sustituir por un resto diferente. Igualmente, los péptidos se pueden acoplar covalentemente o no covalentemente a proteínas "portadoras" farmacéuticamente aceptables, antes de la administración.

La expresión polipéptido "aislado" o fragmento peptídico, como se usa en la presente memoria, se refiere a un polipéptido o a un fragmento peptídico que no tiene contraparte de origen natural o se ha separado o purificado a partir de componentes que lo acompañan de forma natural, por ejemplo en tejidos tales como lengua, páncreas, hígado, bazo, ovario, testículos, músculo, tejido articular, tejido neuronal, tejido gastrointestinal o tejido tumoral, o fluidos corporales tales como sangre, suero, u orina. Típicamente, el polipéptido o fragmento peptídico se considera "aislado" cuando se encuentra en por lo menos 70%, en peso seco, libre de las proteínas y otras moléculas orgánicas de origen natural con las que está asociado de forma natural. Preferentemente, una preparación de un polipéptido (o fragmento peptídico del mismo) de la invención es al menos 80%, más preferentemente al menos 90%, y lo más preferido al menos 99%, en peso seco, el polipéptido (o el fragmento peptídico del mismo), respectivamente, de la invención. De este modo, por ejemplo, una preparación de polipéptido x es al menos 80%, más preferentemente al menos 90%, y lo más preferido al menos 99%, en peso seco, polipéptido x. Puesto que un polipéptido que se sintetiza químicamente se separa, por su naturaleza, de los otros componentes que lo acompañan de forma natural, el polipéptido sintético está "aislado".

Un polipéptido aislado (o fragmento peptídico) de la invención se puede obtener, por ejemplo, mediante extracción a partir de una fuente natural (por ejemplo, a partir de tejidos o fluidos corporales); mediante expresión de un ácido nucleico recombinante que codifica el polipéptido; o mediante síntesis química. Un polipéptido que se produce en un sistema celular diferente de la fuente a partir de la que se origina de forma natural está "aislado", debido a que estará necesariamente libre de componentes que lo acompañan de forma natural. El grado de aislamiento o pureza se puede medir mediante cualquier método apropiado, por ejemplo cromatografía en columna, electroforesis en gel de poliacrilamida, o análisis de HPLC.

El receptor Fcy según la invención se puede modificar (mejorar) químicamente mediante PEGilación y/o manipulación mediante ingeniería genética.

Los enfoques conocidos implican la provisión de sitios de glucosilación adicionales (véanse, por ejemplo, los documentos WO 91/05867, WO 94/09257 y WO 01/81405). Tales análogos modificados pueden tener al menos una cadena de hidrato de carbono adicional enlazada mediante N y/o enlazada mediante O. Otros intentos para mejorar la semivida pueden implicar la adición de restos de polietilenglicol (PEG) de longitud variable a la cadena principal de aminoácidos (véanse, por ejemplo, los documentos WO 00/32772, WO 01/02017, WO 03/029291). Las moléculas se pueden modificar con al menos un oligosacárido enlazado mediante N y/o enlazado mediante O, que se modifica adicionalmente mediante oxidación, sulfatación, fosforilación, PEGilación o una combinación de los mismos (véase el documento WO 2005/025606). Todos estos enfoques se pueden emplear igualmente para prolongar la semivida de las variantes de la presente invención, y, en consecuencia, en una forma de realización preferida del receptor Fcy según la invención, la modificación se selecciona de entre el grupo constituido por oxidación, sulfatación, fosforilación, adición de oligosacáridos, o sus combinaciones. Si se desea la adición de otros oligonucleótidos enlazados mediante N o enlazados mediante O, es posible introducirlos introduciendo sitios de glucosilación adicionales. También se prefiere que la proteína sea modulada por afinidad.

En la práctica de un aspecto de la presente invención, una composición farmacéutica que comprende el receptor de la invención se puede administrar a un mamífero mediante cualquier vía que proporcione un nivel suficiente de actividad. Se puede administrar sistémicamente o localmente. Tal administración puede ser parenteralmente, transmucosalmente, por ejemplo oralmente, nasalmente, rectalmente, intravaginalmente, sublingualmente, submucosalmente o transdérmicamente. Preferentemente, la administración es parenteral, por ejemplo vía inyección intravenosa o intraperitoneal, y también incluye, pero no se limita a, la administración intraarterial, intramuscular, intradérmica y subcutánea. Si la composición farmacéutica de la invención se administra localmente, se puede inyectar directamente en el órgano o tejido a tratar. En casos de tratamiento del sistema nervioso, esta vía de administración incluye, pero no se limita a, las vías de administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o periespinal, que puede emplear agujas

intracraneales e intravertebrales, y catéteres con o sin dispositivos de bombeo.

El receptor también puede estar glucosilado.

- 5 Lo más preferido, el receptor se selecciona de entre el grupo de FcγRIIA/B/C (CD32) y FcγRIIIA/B (CD16b). La invención también se refiere a las isoformas del mismo e isoformas de los FcR reivindicados en la presente memoria en general.

- 10 En una forma de realización preferida, la composición farmacéutica comprende un polipéptido del receptor FcR en una forma de dosificación unitaria para tratar esclerosis múltiple, en la que la esclerosis múltiple es una forma de esclerosis múltiple mediada por los linfocitos B y/o una forma de esclerosis múltiple activada por autoanticuerpos, y la cantidad a administrar a un paciente en una única dosis está entre 1 y 20 mg/kg, preferentemente 2 y 10 mg/kg, más preferentemente entre 25 y 5 mg/kg, incluso más preferentemente entre 2,5 y 5 mg/kg.

- 15 Una composición farmacéutica puede comprender adicionalmente una o más de las siguientes sustancias: un detergente y/o un azúcar. Un detergente preferido es el Tween 20. Un azúcar preferido es el manitol.

- 20 El receptor Fcγ según la invención tiene preferentemente las secuencias seleccionadas de entre el grupo de SEC ID nº 1, SEC ID nº 2, SEC ID nº 3, SEC ID nº 4, SEC ID nº 5, SEC ID nº 6, SEC ID nº 7, SEC ID nº 8, SEC ID nº 9, SEC ID nº 10, SEC ID nº 11, SEC ID nº 12 y SEC ID nº 13. Estas se esquematizan en la Tabla 1.

- 25 El receptor Fcγ según la invención comprende preferentemente sólo el dominio extracelular de dichas secuencias (forma soluble del receptor). Tal dominio es conocido a partir de alineamientos de secuencias, se caracteriza estructuralmente por cristalografía de rayos X, y comprende los primeros dos (CD16, CD32) o los primeros tres (CD64) dominios semejantes a IgG del receptor maduro (Sondermann P., Kaiser J., Jacob U., Molecular basis for immune complex recognition: a comparison of Fc- receptor structures. J. Mol. Biol. 2001, 309, 737-749).

Tabla 1

FCgamma RIA humano (SEC ID nº 1)	MWFLTLLLVVPVDGQVDTTKAVIT LQPPWVSFQEETVTLHCEVLHLP SSSTQWFLNGTATQTSTPSY RITSASVNDSEYRCQRLSGRSDP IQLEIHRGWLLQVSSRVFTEGEPL ALRCHAWKDKLVYNVLYRN GKAFKFFHWSNLTILKTNISHNGT YHCSGMGKHRYTSAGISVTVKELFP APVLNASVTSPLLEGNLVTL SCETKLLLRPGLQLYFSFYMSKT LRGRNTSSEYQILTARREDSGLYWC EAATEDGNVLKRSPLELQV LGLQLPTPVWFHVLFLAVGIMFLV NTVLWVTIRKELKRKKWDLAISLD SGHEKKVISSLQEDRHLLEE LKCQEKEEQLEQEGVHRKEPQGAT	SEC ID nº 14 ATGTGGTCTTGACAACCTGCTCCTTTGGGTTCAGT TGATGGGCAAGTGGACACCACAAAGGCAGTGATCATT TGCAGCCTCCATGGGTTCAGCGTGTTCAGAGGAAACC GTAACCTTGCACTGTGAGGTGCTCCATCTGCCTGGGAG CAGCTCTACACAGTGGTTCTCAATGGCACAGCCACTC AGACCTCGACCCCCAGCTACAGAATCACCTCTGCCAGT GTCAATGACAGTGGTGAATACAGGTGCCAGAGAGGTCT CTCAGGGCGAAGTGACCCATACAGCTGGAATCCACA GAGGCTGGCTACTACTGCAGGTCTCCAGCAGAGTCTTC ACGGAAGGAGAACCCTCTGGCCTTGAGGTGTATCGGTG GAAGGATAAGCTGGTGTACAATGTCTTTACTATCGAA ATGGCAAAGCCTTTAAGTTTTCCACTGGAATCTAAC CTCACCATTCTGAAAACCAACATAAGTCACAAATGGCAC CTACCATTGCTCAGGCATGGGAAAGCATCGCTACACAT CAGCAGGAATATCTGTCACTGTGAAAGAGCTATTTCCA GCTCCAGTGTGAATGCATCTGTGACATCCCCACTCCT GGAGGGGAATCTGGTCACCTGAGCTGTGAAACAAAGT TGCTCTTGCAAGAGGCTGGTTTGCAGCTTTACTTCTCC TTCTACATGGGCAGCAAGACCCTGCGAGGCAGGAACAC ATCCTCTGAATACCAATACTAAGTGTAGAGAGAGAAG ACTCTGGGTATATACTGGTGCAGGCTGCCACAGAGGAT GGAAATGTCTTAAGCGCAGCCCTGAGTTGGAGCTTCA AGTGCTTGCCCTCAGTTACCAACTCCTGTCTGGTTTC ATGTCTTTTCTATCTGGCAGTGGGAATAATGT'TT TAGTGAACACTGT'TCTCTGGGTGACAATACGTAAAGAA CTGAAAAGAAAAGAAAAGTGGGATTTAGAAATCTCTTT GGATTCTGGTTCATGAGAAGAAGGTAATTTCCAGCCTTC AAGAAGACAGACATTTAGAAGAAGAGCTGAAATGTCTAG GAACAAAAGAAAGAACAGCTGCAGGAAGGGGTGCACCG GAAGGAGCCCCAGGGGCCACGTAG
FCgamma RIB humano (SEC ID nº 2)	MWFLTLLLVGWLLQVSSRVFMEG EPLALRCHAWKDKLVYNVLYRNGK AFKFFHWSNLTILKTNISH NGTYHCSGMGKHRYTSAGISQYTVK GLQLPTPVWFHVLFLAVGIMFLVN TVLWVTIRKELKRKKWNLE ISLDSGHEKKVISSLQEDRHLLEE KCQEKEEQLEQEGVHRKEPQGAT	SEC ID nº 15 ATGTGGTCTTGACAACCTGCTCCTTTGGGGCTGGCT ACTACTGCAGGTCTCCAGCAGAGTCTTCATGGAAGGAG AACCTCTGGCCTTGAGGTGTCTATGCGTGGAGGATAAG CTGGTGTAACAATGTGCTTTACTATCGAAATGGCAAAGC CTTTAAGTTTTCCTACTGGAATTTCAACCTCACCATTC TGAAAACCAACATAAGTCACAATGGCACCTTACCATTGC TCAGGCATGGGAAAGCATCGCTACACATCAGCAGGAAT ATCACAATACACTGTGAAAGGCCCTCAGTTACCAACTC CTGTCTGGTTTTCATGTCTTTTCTATCTGGCAGTGGGA ATAATGTTT'TAGTGAACACTGTCTCTGGGTGACAAT ACGTAAAGAACTGAAAAGAAAGAAAAGTGGAAATTTAG AAATCTCTTTGGATTCTGTCTATGAGAAGAAGGTAAT TCCAGCCTTCAAGAAGACAGACATTTAGAAGAAGAGCT GAAATGTGAGGAACAAAAGAAAGAACAGCTGCAGGAAG GGGTGCACCGGAAGGAGCCCCAGGGGCCACGTAG

FCgamma RIB humano (SEC ID nº 3)	MWFLTTLLLVVPVDGQVDTTKAVIT LQPPWVSVFQEEVTTLHCEVLHLP SSSTQWFLNGTATQTSTPSY RITSASVNDSEYRCQRGLSGRSDP IQLEIHRGWLLQVSSRVFMEGEPL ALRCHAWKDKLVYNVLYRN GKAFKFFHWNLSNLTKTNI SHNGT YHCSGMGKHRYTSAGISQYTVKGLQ LPTPVWFHVLFLYLAVGIMFL VNTVLWVTIRKELKRKKWNLEISL DSGHEKKVISSLQEDRHLEELKCO EQKEEQLOQEVHRKEPQGAT	SEC ID nº 16 ATGTGGTCTTGCACACTCTGCTCCTTTGGGTTCCAGT TGATGGGCAAGTGGACACCACAAAGGCAGTGATCACTT TGCAGCCTCCATGGGTACGCTGTTCACAGGAAACC GTAACCTTGCAGTGTGAGGTGCTCCATCTGCTGGGAG CAGCTCCACACAGTGGTTTCTCAATGGCACAGCCACTC AGACCTCGACCCAGCTACAGAATCACCTCTGCCAGT GTCAATGACAGTGGTGAATACAGGTGCCAGAGAGGTCT CTCAGGGCGAAGTGACCCCATACAGCTGGAAATCCACA GAGGCTGGCTACTACTGCAGGTCTCCAGCAGAGTCTTC ATGGAAGGAGAACCCTCTGGCCTTGAGGTGTCATGCGTG GAAGGATAAGCTGGTGACAATGTGCTTTACTATCGAA ATGGCAAAGCCTTTAAGTTTTTCCACTGGAATTCTAACC CTACCATCTCGAAAACCAACATAAGTCAACAATGGCAC CTACCATGTCTCAGGCATGGGAAAGCATCGCTACACAT CAGCAGGAATATCAACAATACACTGTGAAAGGCCTCCAG TTACCAACTCCTGTCTGGTTTCATGTCTTTCTATCT GGCAGTGGGAATAATGTTTTTAGTGAACACTGTTCTCT GGGTGACAATACGTAAAGAACTGAAAAGAAAGAAAAG TGGAAATTTAGAAATCTCTTTGGATCTGGTCATGAGAA GAAGGTAATTTCCAGCCTTCAAGAAGACAGACATTTAG AAGAAGAGCTGAAATGTCAGGAACAAAAGAAAGAACAG CTGCAGGAAGGGGTGCACCGGAAGGAGCCCGAGGGGGC CACGTAG
FCgamma RIIa humano (SEC ID nº 4)	MTMETQMSQNVCPRLWLLQPLTVL LLLASADSQAAPPKAVLKLEPPWIN VLQEDSVTLTCQGARSPESD SIQWFHNGNLIPTHTQPSYRFKANN NDSGEYTCQTGQTSLSDPVHLTVLS EWLVLTQPHLEFQEGETIML RCHSWKDKPLVKVTFPQNGKSQKFS HLDPTFSIPQANHSHSGDYHCTGNI GYTLFSSKEPVTITVQVPSMG SSSPMGIIIVAVVIATAVAIIIVAAVV ALIYCRKKRISANSTDPVKAAQFEP PGRQMIARKRQLEETNNDY ETADGGYMTLNPRAPTDDDKNIYLT LPPNDHVNNSNN	SEC ID nº 17 ATGACTATGGAGACCCAAATGTCTCAGAATGTATGTCC CAGAAACCCTGTGGCTGCTTCAACCATTTGACAGTTTTGC TGCTGCTGGCTTCTGCAGACAGTCAAGCTGCTCCCCCA AAGGCTGTGCTGAAACTTGAGCCCCCGTGATCAACCT GCTCCAGGAGGACTCTGTGACTCTGACATGCCAGGGGG CTCGCAGCCCTGAGAGCGACTCCATTCAGTGGTTCAC AATGGGAATCTCATTCCACCCACACGCGAGCCAGCTA CAGGTTCAAGGCCAACAAATGACAGCGGGGAGTACA CGTGCCAGACTGGCCAGACCAGCTGACGACCCCTGTG CATCTGACTGTGCTTTCCGAATGGCTGGTGTCCAGAC CCCTCACCTGGAGTTCAGGAGGGAGAAACCATCATGC TGAGGTGCCACAGCTGGAAGGACAAGCCTCTGGTCAAG GTCACATTTCTCCAGAATGGAATCCAGAAATCTCTC CCATTTGGATCCCACCTTCTCCATCCACAAGCAAAACC ACAGTACAGTGGTGATTACCACTGCACAGGAAACATA GGCTACACGCTGTTCTCATCCAAGCCTGTGACCATCAC TGTTCAAGTGCCACAGCATGGGCAGCTCTTACCAATGG GGATCATTGTGGCTGTGGTCAATTGCGACTGCTGTAGCA GCCATTGTGTGCTGTAGTGGCCTTGATCTACTGCGAG GAAAAGCGGATTTACGCCAATTCCACTGATCTGTGA AGGCTGCCCAATTTGAGCCACCTGGAGCTCAAATGATT GCCATCAGAAAGAGACAACCTGAAGAACAACAATGA CTATGAAACAGCTGACGGCGGCTACATGACTCTGAACC CCAGGGCACCTACTGACGATGATAAAAACATCTACCTG ACTCTTCTCCCAACGACCATGTCAACAGTAATAACTA A
Isoforma 1 de FCgamma RIIb humano (SEC ID nº 5)	MGILSFLPVLATESDWADCKSPQPW GHMLLWTAFLFLAPVAGTPAAPKA VLKLEPQWINVLQEDSVTLT CRGTHSPESDSIQWFHNGNLIPTHT QPSYRFKANNNDSEYTCQTGQTSLS SDPVHLTVLSEWLVLTQPHL EFQEGETIVLRCHSWKDKPLVKVTF FQNGKSKKFSRSDPNFSIPQANHSH SGDYHCTGNI GYTYLSSKPV TITVQAPSSSPMGIIIVAVVTGIAVA AIVAAVVALIYCRKKRISALPGYPE CREMGETLPEKPANPTNPDE ADKVGAEINTITYSLLMHPDALEEPD DQNRI	SEC ID nº 18 ATGGGAATCTGTCTATCTTACCTGTCTTGCCACTGA GAGTGACTGGGCTGACTGCAAGTCCCCCAGCCTTGGG GTCATATGCTTCTGTGGACAGTGTGCTATTCCTGGCT CCTGTTGCTGGGACACCTGCAGCTCCCCAAAGGCTGT GCTGAAACTCGAGCCCCAGTGGATCAACGTGCTCCAGG AGGACTCTGTGACTCTGACATGCGGGGACTCACAGC CTGAGAGCGACTCCATTCAGTGGTTCACAATGGGAA TCTCATTTCCACCCACACGCGAGCCAGCTACAGGTTCA AGGCCAACAAACAATGACAGCGGGGAGTACACGTGCCAG ACTGGCCAGACCAGCCTCAGCGACCTGTGCATCTGAC TGTGCTTTCTGAGTGGCTGGTGTCTCAGACCCCTCACC TGGAGTTCCAGGAGGAGAAACCATCTGTGCTGAGGTGC CACAGCTGGAAGGACAAGCCTCTGGTCAAGGTCACATT CTTCCAGAATGGAAAATCCAAGAAATTTTCCCGTTCGG ATCCCAACTTCTCCATCCCAAGCAAAACACAGTCAC AGTGGTGATTACCACTGCACAGGAAACATAGGCTACAC GCTGTACTCATCAAGCCTGTGACCATCACTGTCCAAG CTCCAGCTCTTACCCGATGGGGATCATTGTGGCTGTG GTCACTGGGATGTCTGTAGCGGCCATTGTGTGCTGT AGTGGCCTTGATCTACTGCAGGAAAAGCGGATTTTCAG CTCTCCAGGATACCCTGAGTGCAGGAAATGGGAGAG ACCTCCCTGAGAAACAGCAATCCCACTAATCTGA TGAGGCTGACAAAGTTGGGGCTGAGAACACAATCACCT ATTCACTTCTCATGCACCCGGATGCTCTGGAAGAGCCT GATGACCAGAACCGTATTTAG
Isoforma 2 de FCgamma RIIb humano (SEC ID nº 6)	MGILSFLPVLATESDWADCKSPQPW GHMLLWTAFLFLAPVAGTPAPPKAV LKLEPQWINVLQEDSVTLTC	SEC ID nº 19 tctagcgagg tgacagcgta gaaccagaga atctgtttgc cctctagggt agaattccgcc

	RGTHSPESDSIQWFHNGNLIPTHTQ PSYRFKANNNDSEYTCQTGQTSLS DPVHLTVLSEWLVLTQPHLE FQEGETIVLRCHSWKDKPLVKVTF QNGKSKKFSRSDPNFSIQANHS GDYHCTGNIGYTLSSKPV ITVQAPSSSPMGIIVAVVTGIAVAA IVAVALIYCRKKRISANPTNPDE ADKVGAEINTITYSLLMHPDA LEEPDDQNRI	tctagcgagg tgacagcgta gaaccagaga atttgttttc cctctagggt agaattccgcc aagcctttgag agaaggctgt gactgtgtg ctctgggagc cagctcgctc caggagtggt tgggaatcct gtcattctta cctgtccttg ccactgagag tgactgggct gactgcaagt ccccccagcc ttgggggtcat atgcttctgt ggacagctgt gctattcctg gctcctgttg ctgggacacc tgcagctccc ccaaaggctg tgctgaaact cgagccccag tggatcaacg tgctccagga ggactctgtg actctgacat gccgggggac tcacagccct gagagcgact ccattcagtg gttccacaat ggggaattca ttccccacca cagcagcccc agctacaggt tcaaggccaa caacaatgac agcggggagt acacgtgccca gactggccag accagctca gcgaccctgt gcatctgact gtgctttctg agtggctgtg gctccagacc cctcacctgg agtccagga gggagaaacc atcgtgctga ggtgccacag ctggaaagac aagcctctgg tcaaggtcac attcttccag aatggaaaat ccaagaaatt ttccggttcg gatcccaact tctccatccc acaagcaaac cacagtccca gtgggtgatt accactgcac agggaaaaat agggctacac cctgtactca tccaagccct gtggaccatc actgttcaaa gctccccaac ttcttcacgg atggggga
Isoforma 3 de FCgamma RIIB humano (SEC ID nº 7)	MGILSFLPVLATESDWADCKSPQFW GHMLLWTAFLFLAPVAGTPAAPKA VLKLEPQWINVLQEDSVTLT CRGTHSPESDSIQWFHNGNLIPTHT QPSYRFKANNNDSEYTCQTGQTSLS SDPVHLTVLSEWLVLTQPHL EFQEGETIVLRCHSWKDKPLVKVTF FQNGKSKKFSRSDPNFSIQANHS SGDYHCTGNIGYTLSSKPV TITVQAPSSSPMGIIVAVVTGIAVA AIVAVALIYCRKKRISANPTNPDE EADKVGAEINTITYSLLMHPD ALEEPDDQNRI	SEC ID nº 20 ATGGGAATCCCTGTCATTCTTACCTGTCTTGCCACTGA GAGTGACTGGGCTGACTGCAAGTCCCCCAGCCTTGGG GTCATATGCTTCTGTGGACAGCTGTGCTATTCTTGCT CCTGTTGCTGGGACACCTGCAGCTCCCCAAAGGCTGT GCTGAAACTCGAGCCCCAGTGGATCAACGTGCTCCAGG AGGACTCTGTGACTCTGACATGCCGGGGGACTCACAGC CCTGAGAGCGACTCCATTCACTGGTTCCACAATGGGAA TCTCATTCCCCACACGCGAGCCAGCTACAGGTCA AGGCCAACAAACAATGACAGCGGGGAGTACAGCTGCCAG ACTGGCCAGACCGCTCAGCGACCTGTGCATCTGAC TGTGCTTCTGAGTGGCTGGTGTCTCCAGACCCCTCACC TGGAGTTCCAGGAGGGAGAAACCATCTGCTGAGGTGC CACAGCTGGAAGGACAAGCCTCTGGTCAAGGTCAATT CTTCCAGAATGGAATCCAGAAATTTCCCGTTCCG ATCCCAACTTCTCCATCCCAAGCAAAACACAGTCAC AGTGGTGATTACCACTGCACAGGAAACATAGGCTACAC GCTGTACTCATCAAGCCTGTGACCATCACTGTCCAG CTCCAGCTCTTACCGATGGGGATCATTGTGGCTGTG GTCAGTGGGATTGCTGTAGCGCCATTGTGTGCTGTG AGTGGCCTTGATCTACTGCAGGAAAAAGCGGATTTTCAG CCAATCCCCTAATCCTGTAGAGGCTGACAAAGTTGGG GCTGAGAACAACAATCACCTATTCATTTCTCATGCACCC GGATGCTCTGGAAGAGCCTGATGACCAGAACCGTATTT AG
Isoforma 4 de FCgamma RIIB humano (SEC ID nº 8)	mgilsflpvl atesdwadck spgpwghml1 wtavflapv agtpappkav lklepqwinv lqedsvtltc rgthspesds iqwfhnngli pthtqpsyrf kannndsgey tcqtgqtsls dpvhlvlse wlvltqphle fgegetivlr chswdkplv kvtffmoks kkfsrsdnf sipqanhshs gdyhctgnig ytlysskpvt itvqapsssp mgiivavvtg iavaaivaav valiycrkk isalpgypc remgetlpek panptnpdea dkvgaentit ysllmhpda eepddqnri	SEC ID nº 21 atgggaatcc tgcattctt acctgtcctt gccactgaga gtgactggg tgaactgaag tccccccagc ctgggggtca tatgctcttg tggacagctg tgctattcct ggctcctgtt gctgggacac ctgctcccc aaaggctgtg ctgaaactcg agccccagtg gatcaactgt ctccaggagg actctgtgac tctgacatgc cgggggactc acagccctga gagcagctcc attcagtggt tccacaatgg gaattctcatt cccccccaca cgcagccag ctacaggttc aaggccaaca acaatgacag cggggagtag acgtgccaga ctggccagac cagcctcagc gacccctgtg atctgactgt gctttctgag tggctggtgc tccagacccc tcacctggag ttccaggagg gagaaccat cgtgctgagg tgccacagct ggaaggacaa gcctctggtc aagggtcacat tcttcagaa tggaaaaatcc aagaaatttt cccgttcgga tcccaacttc tccatccac aagcaacca cagtacagt ggtgattacc actgcacagg aaacataggc tacacgctgt actcatcaa gcctgtgacc atcactgtcc aagctccag ctcttcaccg atggggatca ttgtggctgt ggtcactggg attgctgtag cggccattgt tgctgctgta gtggccttga tctactgcag gaaaaagcgg atttcagctc tccaggata ccctgagtag agggaaatgg gagagaccct ccctgagaaa ccagccaatc ccactaatcc tgatgaggct gacaaagtgg gggctgagaa cacaatcacc tattcacttc tcatgcacc ggatgctctg gaagagcctg atgaccagaa ccgtatttag

Isoforma 1 de FCgamma RIIC humano (SEC ID nº 9)	MGILSFLPVLATESDWADCKSPQPW GHMLLWTAFLFLAPVAGTP AAPPKAVLKLEPQWINVLQEDSVTL TCRGTHSPESDSIPWFHNGNLIPTH TQPSYRFK ANNDSGEYTCQTGQTSLSDPVHLT VLSEWLVLQTPHLEFQEGETIVLRC HSWKDKPL VKVTFQNGKSKKFSRSDPNFSIPQ ANHSHSGDYHCTGNIGYTLSSKPV TITVQAPS SSPMGIIVAVVTGIAVAIAVAIVA LIYCRKKRISANSTDPVKAQFEPP GRQMIAIR KRQPEETNNDYETADGGYMTLNPR PTDDDKNIYLTLPNDHVNNSN	SEC ID nº 22 <pre> atgggaatcc tgtcattctt acctgtcctt gccactgaga gtgactgggc tgactgcaag tccccccagc cttgggggtca tatgcttctg tggacagctg tgctattcct ggctcctgtt gctgggacac ctgcagctcc cccaaaggct gtgctgaaac tcgagcccca gtggatcaac gtgctccaag aggactctgt gactctgaca tgccggggga ctcacagccc tgagagcgac tccattccgt ggttccacaa tgggaatctc attccccacc acacgcagcc cagctacagg ttcaaggcca acaacaatga cagcggggag tacacgtgcc agactggcca gaccagcctc agcgaccctg tgcatctgac tgtgctttct gagtggctgg tgctccagac cctcacctg gagtccagg agggagaaac catcgtgctg aggtgccaca gctggaagga caagcctctg gtcaaggta cttcttcca gaatggaaaa tccaagaaat ttccccgttc ggatcccaac ttctccatcc cacaagcaaa ccacagtcac agtggtgatt accactgcac aggaacata ggctacacgc tgtactcatc caagcctgtg accatcactg tccaagctcc cagctcttca ccgatgggga tcattgtggc tgtggtcact gggattgctg tagcggccat tgttgcctg gtagtggcct tgatctactg caggaaaaag cggatttcag ccaattccac tgatcctgtg aaggctgccc aatttgagcc acctggagct caaatgatg ccatcagaaa gagacaacct gaagaaacca acaatgacta tgaacagct gacggcggt acatgactct gaacccagc gcacctactg acgatgataa aaacatctac ctgactcttc ctccaacga ccatgtcaac agtaataact aa </pre>
Isoforma 2 de FCgamma RIIC humano (SEC ID nº 10)	MGILSFLPVLATESDWADCKSPQPW GHMLLWTAFLFLAPVAGTP AAPPKAVLKLEPQWINVLQEDSVTL TCRGTHSPESDSIPWFHNGNLIPTH TQPSYRFK ANNDSGEYTCQTGQTSLSDPVHLT VLSEWLVLQTPHLEFQEGETIVLRC HSWKDKPL VKVTFQNGKSKKFSRSDPNFSIPQ	SEC ID nº 23 <pre> atgggaatcc tgtcattctt acctgtcctt gccactgaga gtgactgggc tgactgcaag tccccccagc cttgggggtca tatgcttctg tggacagctg tgctattcct ggctcctgtt gctgggacac ctgcagctcc cccaaaggct gtgctgaaac tcgagcccca gtggatcaac gtgctccaag aggactctgt gactctgaca tgccggggga ctcacagccc tgagagcgac tccattccgt ggttccacaa tgggaatctc attccccacc acacgcagcc cagctacagg ttcaaggcca acaacaatga cagcggggag tacacgtgcc agactggcca gaccagcctc agcgaccctg tgcatctgac tgtgctttct gagtggctgg tgctccagac cctcacctg gagttccagg agggagaaac catcgtgctg aggtgccaca gctggaagga caagcctctg gtcaaggta cttcttcca gaatggaaaa tccaagaaat ttccccgttc ggatcccaac ttctccatcc cacaagcaaa ccacagtcac agtggtgatt accactgcac aggaacata ggctacacgc tgtactcatc caagcctgtg accatcactg tccaagctcc cagctcttca ccgatgggga tcattgtggc tgtggtcact gggattgctg tagcggccat tgttgcctg gtagtggcct tgatctactg caggaaaaag cggatttcag ccaattccac tgatcctgtg aaggctgccc aatttgagat gctttcctgc accacactgg acgtcaaatg a </pre>
Isoforma 3 de FCgamma RIIC humano (SEC ID nº 11)	MGILSFLPVLATESDWADCKSPQPW GHMLLWTAFLFLAPVAGTP AAPPKAVLKLEPQWINVLQEDSVTL TCRGTHSPESDSIPWFHNGNLIPTH TQPSYRFK ANNDSGEYTCQTGQTSLSDPVHLT VLSEWLVLQTPHLEFQEGETIVLRC HSWKDKPL VKVTFQNGKSKKFSRSDPNFSIPQ ANHSHSGDYHCTGNIGYTLSSKPV TITVQAPS SSPMGIIVAVVTGIAVAIAVAIVA LIYCRKKRISATWTSNDCHQKET	SEC ID nº 24 <pre> atgggaatcc tgtcattctt acctgtcctt gccactgaga gtgactgggc tgactgcaag tccccccagc cttgggggtca tatgcttctg tggacagctg tgctattcct ggctcctgtt gctgggacac ctgcagctcc cccaaaggct gtgctgaaac tcgagcccca gtggatcaac gtgctccaag aggactctgt gactctgaca tgccggggga ctcacagccc tgagagcgac tccattccgt ggttccacaa tgggaatctc attccccacc acacgcagcc cagctacagg ttcaaggcca acaacaatga cagcggggag tacacgtgcc agactggcca gaccagcctc agcgaccctg tgcatctgac tgtgctttct gagtggctgg tgctccagac cctcacctg gagtccagg agggagaaac catcgtgctg aggtgccaca gctggaagga caagcctctg gtcaaggta cttcttcca gaatggaaaa tccaagaaat ttccccgttc ggatcccaac </pre>

		ttctccatcc cacaagcaaa ccacagtcac agtgggtgatt accactgcac aggaacata ggctacacgc tgtactcatc caagcctgtg accatcactg tccaagctcc cagctcttca ccgatgggga tcattgtggc tgtggctact gggattgctg tagcggccat tgttgtgtgt gtagtggcct tgatctactg caggaaaaag cggatttcag ccacctggac gtcaaatgat tgccatcaga aagagacaac ctga
FCgamma RIIIA humano (SEC ID nº 12)	MGGGAGERLFTSSCLVGLVPLGLRI SLVTCPLQCGIMWQLLPALLLLV SAGMRTEDLPAVVFLEPQW YRVLEKDSVTLKCGAYSPEDNSTQ WFHNESSLISSQASSYFIDAATVDDS GEYRCQTNLSTLSDFVQLEV HIGWLLQAPRWVFKEDPIHLRCH SWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHN SDFYIPKATLKDSSGYFCRG LFGSKNVSSSETVNITITQGLAVSTI SSFFPPGYQVSFCLVMVLLFAVDTG LYFSVKTNISSSTRDWKDHK FKWRKDPQDK	SEC ID nº 25 ATGGGTGGAGGGGCTGGGGAAAGGCTGTTTACTTCTCTC CTGTCTAGTCGGTTTGGTCCCTTTAGGGCTCCGGATAT CTTTGGTGACTTGTCCACTCCAGTGTGGCATCATGTGG CAGCTGCTCTCCCAACTGCTCTGCTACTTCTAGTTTC AGCTGGCATGCGGACTGAAGATCTCCCAAAGGCTGTGG TGTTCTTGGAGCCTCAATGGTACAGGGTGCTCGAGAAG GACAGTGTGACTCTGAAGTGCCAGGGAGCCTACTCCCC TGAGGACAATTCCACACAGTGGTTTCACAATGAGAGCC TCATCTCAAGCCAGGCTCGAGCTACTTTCATTGACGCT GCCACAGTCGACGACAGTGAGAGTACAGGTGCCAGAC AAACCTCTCCACCCTCAGTGACCCGGTGCAGCTAGAAG TCCATATCGGCTGGCTGTGTCTCCAGGCCCTCGGTGG GTGTTCAAGGAGGAAGACCTATTACCTGAGGTGTCA CAGCTGGAAGAACACTGCTCTGCATAAGGTACATATT TACAGAATGGCAAAGGAGGAAGTATTTTCATCATAAT TCTGACTTCTACATTCCAAAAGCCACACTCAAAGACAG CGGCTCCTACTTCTGACGGGGGCTTTTGGGAGTAAAA ATGTGTCTTCAGAGACTGTGAACATACCATCACTCAA GGTTTGGCAGTGTCAACCATCTCATCATTTCTTCCACC TGGGTACCAAGTCTCTTCTGCTTGGTGATGGTACTCC TTTTTGCAGTGGACACAGGACTATATTCTCTGTGAAG ACAAACATTGGAAGCTCAACAAGAGACTGGAAGGACCA TAAATTTAAATGGAGAAAGGACCCTCAAGACAAATGA
FCgamma RIIIB humano (SEC ID nº 13)	MWQLLPALLLLVSAGMRTEDLPA AVVFLEPQWYSVLEKDSVTLKCGA YSPEDNSTQWFHNESSLISSO ASSYFIDAATVNDSEYRCQTNLST LSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFK EDPIHLRCHSWKNTALHKVT YLQNGKDRKYFHHNSDFHI PKATLK DSGSYFCRGLVGSKNVSSSETVNIT TQGLAVSTISSFPFGYQVS FCLVMVLLFAVDTGLYFSVKTNI	SEC ID nº 26 ATGTGGCAGCTGCTCTCTCCCAACTGCTCTGCTACTTCT AGTTTCAGCTGGCATGCGGACTGAAGATCTCCCAAAGG CTGTGGTGTTCCTGGAGCCTCAATGGTACAGCGTGCTT GAGAAGGACAGTGTGACTCTGAAAGTGCCAGGGAGCCTA CTCCCCTGAGGACAATTCCACACAGTGGTTTTCACAATG AGAACCCTCATCTCAAGCCAGGCTCGAGCTACTTTCATT GACGCTGCCACAGTCAACGACAGTGGAGAGTACAGGTG CCAGACAAACCTCTCCACCCTCAGTGACCCGGTGCAGC TAGAAGTCCATATCGGCTGGCTGTGTCTCCAGGCCCT CGGTGGGTGTTCAGGAGGAAGACCTATTACCTGAG GTGTCAAGCTGGAAGAACACTGCTCTGCATAAGGTCA CATATTTACAGAATGGCAAAGACAGGAAGTATTTTCAT CATAATTCTGACTTCCACATTTCCAAAAGCCACACTCAA AGATAGCGGCTCCTACTTCTGACGGGGCTTGTGGGA GTAAAAATGTGTCTTCAGAGACTGTGAACATCACCATC ACTCAAGGTTTGGCAGTGTCAACCATCTCATCATTTCT TCCACCTGGGTACCAAGTCTTTTCTGCTTGGTGATGG TACTCCTTTTTCAGTGGACACAGGACTATATTCTCT CTGAAGACAAACATTTGA

Los FcR preferidos están codificados por los siguientes ácidos nucleicos:

FCgammaRIA humano (SEC ID nº 1) está codificado por la secuencia según SEC ID nº 14.

5

FCgammaRIB humano (SEC ID nº 2) está codificado por la secuencia según SEC ID nº 15.

FCgammaRIB humano (SEC ID nº 3) está codificado por la secuencia según SEC ID nº 16.

10 FCgammaRIIa humano (SEC ID nº 4) está codificado por la secuencia según SEC ID nº 17.

La isoforma 1 de FCgammaRIIB humano (SEC ID nº 5) está codificada por la secuencia según SEC ID nº 18.

La isoforma 2 de FCgammaRIIB humano (SEC ID nº 6) está codificada por la secuencia según SEC ID nº 19.

15

La isoforma 3 de FCgammaRIIB humano (SEC ID nº 7) está codificada por la secuencia según SEC ID nº 20.

La isoforma 4 de FCgammaRIIB humano (SEC ID nº 8) está codificada por la secuencia según SEC ID nº 21.

20 La isoforma 1 de FCgammaRIIC humano (SEC ID nº 9) está codificada por la secuencia según SEC ID nº 22.

La isoforma 2 de FCgammaRIIC humano (SEC ID nº 10) está codificada por la secuencia según SEC ID nº 23.

La isoforma 3 de FCgammaRIIC humano (SEC ID nº 11) está codificada por la secuencia según SEC ID nº 24.

FCgammaRIIIA humano (SEC ID nº 12) está codificado por la secuencia según SEC ID nº 25.

FCgammaRIIIB humano (SEC ID nº 13) está codificado por la secuencia según SEC ID nº 26.

Se prefiere que el FcγR sea un FcγRIIb soluble humano no glucosilado recombinante, seleccionado preferentemente de entre el grupo de SEC ID nº 5, SEC ID nº 6, SEC ID nº 7 y SEC ID nº 8.

Ejemplos

El compuesto biológicamente activo, la molécula de FcγRIIb soluble humano recombinante, es producido en cuerpos de inclusión mediante fermentación de *E. coli* manipulada mediante ingeniería genética.

El sFcγRIIb es producido mediante fermentación en la cepa BL21 (DE3) de *E. coli*, que se ha transformado con una secuencia de ADNc optimizada para la expresión de sFcγRIIb.

El sFcγRIIb contiene 4 cisteínas para formar 2 enlaces de disulfuro intramoleculares entre las posiciones Cys26-Cys68 y Cys107-Cys151. La secuencia N-terminal corresponde a la secuencia de consenso de la peptidasa señal eucariota. El término C se generó mediante introducción de un codón de parada tras el motivo SER-SER-PRO. No se introdujeron modificaciones adicionales.

El sFcγRIIb tiene una masa molecular de 19.668,9 en condiciones nativas, y de 19.692,9 en condiciones reductoras.

En la Tabla 2 se da un resumen del procedimiento de preparación de la sustancia farmacéutica:

Tabla 2

Un vial de WCB
Fermentación de sustrato celular de <i>E. coli</i>
Recolección de sustrato celular de <i>E. coli</i>
Aislamiento de cuerpos de inclusión
Replegamiento de sFcγRIIb a partir de cuerpos de inclusión
Purificación de sFcγRIIb para producir material a granel
Almacenamiento de la masa de sFcγRIIb a -80°C

Encabezamientos de las figuras

Figura 1

Se indujo EAE en el día cero en ratones hembra C57/Bl6j de 6-8 semanas mediante inyección subcutánea de 100 µg de MOG de rata en adyuvante completo de Freund (CFA). En el día 0 y en el día 2 se administraron intraperitonealmente 250 ng de toxina tosferínica. Los ratones se trataron intraperitonealmente con 200 µg de sFcR después de que aparecieron los primeros síntomas en el día 8, 11 y 14. El esquema de puntuación fue según el grado de parálisis: 0 = sin parálisis, 1 = parálisis de la cola, 2 = parálisis de las patas traseras, 3 = parálisis de las patas delanteras, 4 = parálisis completa, 5 = muerte.

Figura 2

Se indujo EAE en el día cero en ratones hembra SJL de 6-8 semanas mediante inyección subcutánea de 100 µg de MOG de rata en adyuvante completo de Freund (CFA). En el día 0 y en el día 2 se administraron intraperitonealmente 250 ng de toxina tosferínica. Los ratones se trataron intraperitonealmente con 200 µg de sFcR después de que aparecieron los primeros síntomas en el día 9, 12 y 15. El esquema de puntuación fue según el grado de parálisis: 0 = sin parálisis, 1 = parálisis de la cola, 2 = parálisis de las patas traseras, 3 = parálisis de las patas delanteras, 4 = parálisis completa, 5 = muerte.

Listado de secuencias

<110> SuppreMol GmbH

<120> SUSTANCIAS Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE MEDIADA POR LOS LINFOCITOS B

<130> P1673 PCT BLN

<160> 26

ES 2 386 335 T3

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

5 <211> 374

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

10

```

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

Val Asp Thr Thr Lys Ala Val Ile Thr Leu Gln Pro Pro Trp Val Ser
          20          25          30

Val Phe Gln Glu Glu Thr Val Thr Leu His Cys Glu Val Leu His Leu
          35          40          45

Pro Gly Ser Ser Ser Thr Gln Trp Phe Leu Asn Gly Thr Ala Thr Gln
          50          55          60

Thr Ser Thr Pro Ser Tyr Arg Ile Thr Ser Ala Ser Val Asn Asp Ser
65          70          75          80

Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Arg Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Pro Ile
          85          90          95

Gln Leu Glu Ile His Arg Gly Trp Leu Leu Leu Gln Val Ser Ser Arg
          100          105          110

Val Phe Thr Glu Gly Glu Pro Leu Ala Leu Arg Cys His Ala Trp Lys
          115          120          125

Asp Lys Leu Val Tyr Asn Val Leu Tyr Tyr Arg Asn Gly Lys Ala Phe
          130          135          140

Lys Phe Phe His Trp Asn Ser Asn Leu Thr Ile Leu Lys Thr Asn Ile
145          150          155          160

Ser His Asn Gly Thr Tyr His Cys Ser Gly Met Gly Lys His Arg Tyr
          165          170          175

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

Val Leu Asn Ala Ser Val Thr Ser Pro Leu Leu Glu Gly Asn Leu Val
          195          200          205

Thr Leu Ser Cys Glu Thr Lys Leu Leu Leu Gln Arg Pro Gly Leu Gln
          210          215          220

Leu Tyr Phe Ser Phe Tyr Met Gly Ser Lys Thr Leu Arg Gly Arg Asn
225          230          235          240

```

ES 2 386 335 T3

Thr Ser Ser Glu Tyr Gln Ile Leu Thr Ala Arg Arg Glu Asp Ser Gly
245 250 255

Leu Tyr Trp Cys Glu Ala Ala Thr Glu Asp Gly Asn Val Leu Lys Arg
260 265 270

Ser Pro Glu Leu Glu Leu Gln Val Leu Gly Leu Gln Leu Pro Thr Pro
275 280 285

Val Trp Phe His Val Leu Phe Tyr Leu Ala Val Gly Ile Met Phe Leu
290 295 300

Val Asn Thr Val Leu Trp Val Thr Ile Arg Lys Glu Leu Lys Arg Lys
305 310 315 320

Lys Lys Trp Asp Leu Glu Ile Ser Leu Asp Ser Gly His Glu Lys Lys
325 330 335

Val Ile Ser Ser Leu Gln Glu Asp Arg His Leu Glu Glu Glu Leu Lys
340 345 350

Cys Gln Glu Gln Lys Glu Glu Gln Leu Gln Glu Gly Val His Arg Lys
355 360 365

Glu Pro Gln Gly Ala Thr
370

<210> 2

<211> 291

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp
1 5 10 15

Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr
20 25 30

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro
35 40 45

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Gln Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu
50 55 60

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp
65 70 75 80

Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
85 90 95

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr
100 105 110

ES 2 386 335 T3

Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val
115 120 125

Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu
130 135 140

Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
145 150 155 160

Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg
165 170 175

Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly
180 185 190

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys
195 200 205

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile
210 215 220

Ile Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala
225 230 235 240

Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Pro
245 250 255

Thr Asn Pro Asp Glu Ala Asp Lys Val Gly Ala Glu Asn Thr Ile Thr
260 265 270

Tyr Ser Leu Leu Met His Pro Asp Ala Leu Glu Glu Pro Asp Asp Gln
275 280 285

Asn Arg Ile
290

<210> 3
<211> 280
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

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

Val Asp Thr Thr Lys Ala Val Ile Thr Leu Gln Pro Pro Trp Val Ser
20 25 30

Val Phe Gln Glu Glu Thr Val Thr Leu His Cys Glu Val Leu His Leu
35 40 45

Pro Gly Ser Ser Ser Thr Gln Trp Phe Leu Asn Gly Thr Ala Thr Gln
50 55 60

Thr Ser Thr Pro Ser Tyr Arg Ile Thr Ser Ala Ser Val Asn Asp Ser
65 70 75 80

Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Arg Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Pro Ile
85 90 95

ES 2 386 335 T3

Gln Leu Glu Ile His Arg Gly Trp Leu Leu Leu Gln Val Ser Ser Arg
100 105 110

Val Phe Met Glu Gly Glu Pro Leu Ala Leu Arg Cys His Ala Trp Lys
115 120 125

Asp Lys Leu Val Tyr Asn Val Leu Tyr Tyr Arg Asn Gly Lys Ala Phe
130 135 140

Lys Phe Phe His Trp Asn Ser Asn Leu Thr Ile Leu Lys Thr Asn Ile
145 150 155 160
Ser His Asn Gly Thr Tyr His Cys Ser Gly Met Gly Lys His Arg Tyr
165 170 175

Thr Ser Ala Gly Ile Ser Gln Tyr Thr Val Lys Gly Leu Gln Leu Pro
180 185 190

Thr Pro Val Trp Phe His Val Leu Phe Tyr Leu Ala Val Gly Ile Met
195 200 205

Phe Leu Val Asn Thr Val Leu Trp Val Thr Ile Arg Lys Glu Leu Lys
210 215 220

Arg Lys Lys Lys Trp Asn Leu Glu Ile Ser Leu Asp Ser Gly His Glu
225 230 235 240

Lys Lys Val Ile Ser Ser Leu Gln Glu Asp Arg His Leu Glu Glu Glu
245 250 255

Leu Lys Cys Gln Glu Gln Lys Glu Glu Gln Leu Gln Glu Gly Val His
260 265 270

Arg Lys Glu Pro Gln Gly Ala Thr
275 280

<210> 4

5 <211> 316

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

10

Met Thr Met Glu Thr Gln Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Arg Asn Leu
1 5 10 15

Trp Leu Leu Gln Pro Leu Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp
20 25 30

Ser Gln Ala Ala Pro Pro Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro Trp
35 40 45

Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Ala
50 55 60

Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu
65 70 75 80

ES 2 386 335 T3

Ile Pro Thr His Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp
100 105 110
Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro
115 120 125

His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His Ser
130 135 140

Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys
145 150 155 160

Ser Gln Lys Phe Ser His Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro Gln Ala
165 170 175

Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr
180 185 190

Thr Leu Phe Ser Ser Lys Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro Ser
195 200 205

Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile Ile Val Ala Val Val Ile Ala
210 215 220

Thr Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys
225 230 235 240

Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Ser Thr Asp Pro Val Lys Ala Ala
245 250 255

Gln Phe Glu Pro Pro Gly Arg Gln Met Ile Ala Ile Arg Lys Arg Gln
260 265 270

Leu Glu Glu Thr Asn Asn Asp Tyr Glu Thr Ala Asp Gly Gly Tyr Met
275 280 285

Thr Leu Asn Pro Arg Ala Pro Thr Asp Asp Asp Lys Asn Ile Tyr Leu
290 295 300

Thr Leu Pro Pro Asn Asp His Val Asn Ser Asn Asn
305 310 315

<210> 5
<211> 310
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp
1 5 10 15

Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr
20 25 30

ES 2 386 335 T3

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro
35 40 45

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Gln Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu
50 55 60

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp
65 70 75 80

Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
85 90 95

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr
100 105 110

Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val
115 120 125

Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu
130 135 140

Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
145 150 155 160

Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg
165 170 175

Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly
180 185 190

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys
195 200 205

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile
210 215 220

Ile Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala
225 230 235 240

Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Leu Pro
245 250 255

Gly Tyr Pro Glu Cys Arg Glu Met Gly Glu Thr Leu Pro Glu Lys Pro
260 265 270

Ala Asn Pro Thr Asn Pro Asp Glu Ala Asp Lys Val Gly Ala Glu Asn
275 280 285

Thr Ile Thr Tyr Ser Leu Leu Met His Pro Asp Ala Leu Glu Glu Pro
290 295 300

Asp Asp Gln Asn Arg Ile
305 310

<210> 6

<211> 290

<212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 386 335 T3

<400> 6

```

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp
1          5          10          15

Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr
          20          25          30

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Pro Pro Lys
          35          40          45

Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Gln Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp
          50          55          60

Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp Ser
65          70          75          80

Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln Pro
          85          90          95

Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys
          100          105          110

Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val Leu
          115          120          125

Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu Gly
          130          135          140

Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val
          145          150          155          160

Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg Ser
          165          170          175

Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly Asp
          180          185          190

Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys Pro
          195          200          205

Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile Ile
          210          215          220

Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala Val
          225          230          235          240

Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Pro Thr
          245          250          255
Asn Pro Asp Glu Ala Asp Lys Val Gly Ala Glu Asn Thr Ile Thr Tyr
          260          265          270

Ser Leu Leu Met His Pro Asp Ala Leu Glu Glu Pro Asp Asp Gln Asn
          275          280          285
Arg Ile
          290

```

<210> 7

ES 2 386 335 T3

<211> 291
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 7

```

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp
1      5      10      15

Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr
20      25      30
Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro
35      40      45

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Gln Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu
50      55      60

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp
65      70      75      80

Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
85      90      95

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr
100      105      110

Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val
115      120      125

Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu
130      135      140

Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
145      150      155      160

Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg
165      170      175

Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly
180      185      190

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys
195      200      205

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile
210      215      220

Ile Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala
225      230      235      240

Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Pro
245      250      255

Thr Asn Pro Asp Glu Ala Asp Lys Val Gly Ala Glu Asn Thr Ile Thr
260      265      270
  
```

ES 2 386 335 T3

Tyr Ser Leu Leu Met His Pro Asp Ala Leu Glu Glu Pro Asp Asp Gln
275 280 285

Asn Arg Ile
290

<210> 8

<211> 309

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp
1 5 10 15

Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr
20 25 30

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Pro Pro Lys
35 40 45

Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Gln Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp
50 55 60

Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp Ser
65 70 75 80

Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln Pro
85 90 95

Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys
100 105 110

Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val Leu
115 120 125

Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu Gly
130 135 140

Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val
145 150 155 160

Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg Ser
165 170 175

10 Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly Asp
180 185 190

Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys Pro
195 200 205

Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile Ile
210 215 220

Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala Val
225 230 235 240

ES 2 386 335 T3

Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Leu Pro Gly
245 250 255

Tyr Pro Glu Cys Arg Glu Met Gly Glu Thr Leu Pro Glu Lys Pro Ala
260 265 270

Asn Pro Thr Asn Pro Asp Glu Ala Asp Lys Val Gly Ala Glu Asn Thr
275 280 285

Ile Thr Tyr Ser Leu Leu Met His Pro Asp Ala Leu Glu Glu Pro Asp
290 295 300

Asp Gln Asn Arg Ile
305

<210> 9

<211> 323

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp
1 5 10 15

Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr
20 25 30

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro
35 40 45

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Gln Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu
50 55 60

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp
65 70 75 80
Ser Ile Pro Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
85 90 95

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr
100 105 110

Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val
115 120 125

Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu
130 135 140

Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
145 150 155 160

Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg
165 170 175

Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly
180 185 190

ES 2 386 335 T3

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys
 195 200 205

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile
 210 215 220

Ile Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala
 225 230 235 240

Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Ser
 245 250 255

Thr Asp Pro Val Lys Ala Ala Gln Phe Glu Pro Pro Gly Arg Gln Met
 260 265 270

Ile Ala Ile Arg Lys Arg Gln Pro Glu Glu Thr Asn Asn Asp Tyr Glu
 275 280 285

Thr Ala Asp Gly Gly Tyr Met Thr Leu Asn Pro Arg Ala Pro Thr Asp
 290 295 300

Asp Asp Lys Asn Ile Tyr Leu Thr Leu Pro Pro Asn Asp His Val Asn
 305 310 315 320

Ser Asn Asn

<210> 10
 <211> 276
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 10

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp
 1 5 10 15

Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr
 20 25 30

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro
 35 40 45

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Gln Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu
 50 55 60

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp
 65 70 75 80

Ser Ile Pro Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
 85 90 95

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr
 100 105 110

Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val
 115 120 125

Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu
 130 135 140

ES 2 386 335 T3

Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
145 150 155 160

Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg
165 170 175

Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly
180 185 190

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys
195 200 205
Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile
210 215 220

Ile Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala
225 230 235 240

Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Ser
245 250 255

Thr Asp Pro Val Lys Ala Ala Gln Phe Glu Met Leu Ser Cys Thr His
260 265 270

Leu Asp Val Lys
275

<210> 11
<211> 267
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp
1 5 10 15

Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr
20 25 30

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro
35 40 45

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Gln Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu
50 55 60

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp
65 70 75 80

Ser Ile Pro Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
85 90 95

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr
100 105 110

Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val
115 120 125

Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu

ES 2 386 335 T3

130

135

140

Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
145 150 155 160

Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg
165 170 175

Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly
180 185 190

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys
195 200 205

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile
210 215 220

Ile Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala
225 230 235 240

Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Thr Trp
245 250 255

Thr Ser Asn Asp Cys His Gln Lys Glu Thr Thr
260 265

<210> 12

<211> 254

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala
1 5 10 15

Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
20 25 30

Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu
50 55 60

10 Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr
65 70 75 80
Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu
85 90 95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln
100 105 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys
115 120 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn
130 135 140

ES 2 386 335 T3

Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro
145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val
165 170 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln
180 185 190

Gly Leu Ser Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
195 200 205

Val Ser Phe Cys Leu Val Met Val Leu Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly
210 215 220

Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile Arg Ser Ser Thr Arg Asp Trp
225 230 235 240

Lys Asp His Lys Phe Lys Trp Arg Lys Asp Pro Gln Asp Lys
245 250

<210> 13

<211> 85

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Ser Val
1 5 10 15

Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro
20 25 30

10 Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser
35 40 45

Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr Val Asn Asp Ser Gly
50 55 60

Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln
65 70 75 80

Leu Glu Val His Ile
85

<210> 14

<211> 1125

15 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 14

atgtgtgttct tgacaactct gtccttttgg gttccagttg atgggcaagt ggacaccaca 60

aaggcagtga tcacttttga gcctccatgg gtcagcgtgt tccaagagga aaccgtaacc 120

ttgcactgtg aggtgctcca tctgcctggg agcagctcta cacagtgggt tctcaatggc 180

20 acagccactc agacctcgac ccccagctac agaatcacct ctgccagttg caatgacagt 240

ES 2 386 335 T3

ggtgaataca ggtgccagag aggtctctca gggcgaagtg accccataca gctggaaatc 300
 cacagaggct ggctactact gcaggtctcc agcagagtct tcacggaagg agaacctctg 360
 gccttgagggt gtcatgctg gaaggataag ctggtgtaca atgtgcttta ctatcgaaat 420
 ggcaaagcct ttaagttttt ccactggaat tctaacctca ccattctgaa aaccaacata 480
 agtcacaatg gcacctacca ttgctcaggc atgggaaagc atcgctacac atcagcagga 540
 atatctgtca ctgtgaaaga gctatttcca gctccagtgc tgaatgcac tgtgacatcc 600
 ccactcctgg aggggaatct ggtcaccctg agctgtgaaa caaagttgct cttgcagagg 660
 cctggtttgc agctttactt ctcttctac atgggcagca agaccctgcg aggcaggaac 720
 acatcctctg aataccaaat actaactgct agaagagaag actctgggtt atactggtgc 780
 gaggctgcc aagaggatgg aaatgtcctt aagcgcagcc ctgagttgga gcttcaagtg 840
 cttggcctcc agttaccaac tctgtctgg tttcatgtcc ttttctatct ggcagtggga 900
 ataatgtttt tagtgaacac tgttctctgg gtgacaatac gtaaagaact gaaaagaaag 960
 aaaaagtggg atttagaaat ctctttggat tctggtcatg agaagaagg aatttccagc 1020
 cttcaagaag acagacattt agaagaagag ctgaaatgtc aggaacaaaa agaagaacag 1080
 ctgcaggaag ggtgacccg gaaggagccc cagggggcca cgtag 1125

<210> 15
 <211> 567
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 15

atgtggttct tgacaactct gtccttttg ggctggctac tactgcaggt ctccagcaga 60
 gtcttcatgg aaggagaacc tctggccttg aggtgtcatg cgtggaagga taagctggtg 120
 tacaatgtgc ttactatcg aaatggcaaa gcctttaagt ttttccactg gaattctaac 180
 ctcaccattc tgaaaaccaa cataagtcac aatggcacct accattgctc aggcattgga 240
 aagcatcgct acacatcagc aggaatatca caatacactg tgaaaggcct ccagttacca 300
 actcctgtct ggtttcatgt cttttctat ctggcagtgg gaataatgtt ttagtgaac 360
 actgttctct ggttgacaat acgtaaagaa ctgaaaagaa agaaaaagtg gaatttagaa 420
 atctctttgg attctggtca tgagaagaag gtaatttcca gccttcaaga agacagacat 480
 ttagaagaag agctgaaatg tcaggaacaa aaagaagaac agctgcagga aggggtgcac 540
 cggaaggagc cccagggggc cacgtag 567

<210> 16
 <211> 843
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 16

atgtggttct tgacaactct gtccttttg gttccagtgt atgggcaagt ggacaccaca 60
 aaggcagtga tcactttgca gcctccatgg gtcagcgtgt tccaagagga aaccgtaacc 120
 ttgactgtg aggtgctcca tctgcctggg agcagctcca cacagtgggt tctcaatggc 180

ES 2 386 335 T3

acagccactc agacctcgac ccccagctac agaatacacct ctgccagtgt caatgacagt 240
 ggtgaatata ggtgccagag aggtctctca gggcgaagtg accccataca gctggaaatc 300
 cacagaggct ggctactact gcaggtctcc agcagagtct tcatggaagg agaacctctg 360
 gccttgagggt gtcattgcgtg gaaggataag ctggtgtaca atgtgcttta ctatcgaaat 420
 ggcaaagcct ttaagttttt ccaactggaat tctaacctca ccattctgaa aaccaacata 480
 agtcacaatg gcacctacca ttgctcaggc atgggaaagc atcgctacac atcagcagga 540
 atatcacaat acactgtgaa aggcctccag ttaccaactc ctgtctggtt tcatgtcctt 600
 ttctatctgg cagtgggaat aatgttttta gtgaacactg ttctctgggt gacaatacgt 660
 aaagaactga aaagaaagaa aaagtggaat ttagaaatct ctttggattc tggatcatgag 720
 aagaaggtaa tttccagcct tcaagaagac agacatttag aagaagagct gaaatgtcag 780
 gaacaaaaag aagaacagct gcaggaagggt gtgcaccgga aggagcccca gggggccacg 840
 tag 843

<210> 17
 <211> 951
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 17

atgactatgg agacccaaat gtctcagaat gtatgtccca gaaacctgtg gctgcttcaa 60
 ccattgacag ttttgtctgt gctggcttct gcagacagtc aagctgctcc cccaaaggct 120
 gtgctgaaac ttgagcccc gtggatcaac gtgctccagg aggactctgt gactctgaca 180
 tgccaggggg ctcgcagccc tgagagcgac tccattcagt ggttccacaa tgggaatctc 240
 attcccaccc acacgcagcc cagctacagg ttcaaggcca acaacaatga cagcggggag 300
 tacacgtgcc agactggcca gaccagcctc agcgaccctg tgcatctgac tgtgctttcc 360
 gaatggctgg tgctccagac ccctcacctg gagtccagg agggagaaac catcatgctg 420
 aggtgccaca gctggaagga caagcctctg gtcaagggtca cattcttcca gaatggaaaa 480
 tcccagaaat tctccattt ggatcccacc ttctccatcc cacaagcaaa ccacagtcac 540
 agtggtgatt accactgcac aggaacacata ggctacacgc tgttctcatc caagcctgtg 600
 accatcactg tccaagtgcc cagcatgggc agctcttcac caatggggat cattgtggct 660
 gtggtcattg cgactgctgt agcagccatt gttgctgctg tagtggcctt gatctactgc 720
 aggaaaaagc ggatttcagc caattccact gatcctgtga aggctgcccc atttgagcca 780
 cctggacgtc aaatgattgc catcagaaaag agacaacttg aagaaaccaa caatgactat 840
 gaaacagctg acggcgggcta catgactctg aaccccaggg cacctactga cgatgataaa 900
 aacatctacc tgactcttcc tcccaacgac catgtcaaca gtaataacta a 951

<210> 18
 <211> 933
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 18

ES 2 386 335 T3

```

atgggaatcc tgtcattctt acctgtcctt gccactgaga gtgactgggc tgactgcaag    60
tccccccagc cttgggggtca tatgcttctg tggacagctg tgctattcct ggctcctgtt    120
gctggggacac ctgcagctcc cccaaaggct gtgctgaaac tcgagcccca gtggatcaac    180
gtgctccagg aggactctgt gactctgaca tgccggggga ctcacagccc tgagagcgac    240
tccattcagt ggttccacaa tgggaatctc attcccaccc acacgcagcc cagctacagg    300
ttcaaggcca acaacaatga cagcggggag tacacgtgcc agactggcca gaccagcctc    360
agcgaccctg tgcatctgac tgtgctttct gagtggctgg tgctccagac cctcacctg    420
gagttccagg agggagaaac catcgtgctg aggtgccaca gctggaagga caagcctctg    480
gtcaagggtca cattcttcca gaatggaaaa tccaagaaat tttcccgttc ggatcccaac    540
ttctccatcc cacaagcaaa ccacagtcac agtgggtgatt accactgcac aggaaacata    600
ggctacacgc tgtactcacc caagcctgtg accatcactg tccaagctcc cagctcttca    660
ccgatgggga tcattgtggc tgtggtcact gggattgctg tagcggccat tgttgctgct    720
gtagtggcct tgatctactg caggaaaaag cggatttcag ctctcccagg ataccctgag    780
tgcagggaaa tgggagagac cctccctgag aaaccagcca atcccactaa tcctgatgag    840
gctgacaaag ttggggctga gaacacaatc acctattcac ttctcatgca cccggatgct    900
ctggaagagc ctgatgacca gaaccgtatt tag                                933

```

<210> 19
 <211> 798
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 19

```

tctagcgagg tgacagcgta gaaccagaga atttgtttgc cctctagggt agaatccgcc    60
aagctttgag agaaggctgt gactgctgtg ctctgggcgc cagctcgctc cagggagtgg    120
tgggaatcct gtcattctta cctgtccttg ccactgagag tgactgggct gactgcaagt    180
ccccccagcc ttgggggtcat atgcttctgt ggacagctgt gctattcctg gctcctgttg    240
ctggggacacc tgcagctccc ccaaaggctg tgctgaaact cgagccccag tggatcaacg    300
tgctccagga ggactctgtg actctgacat gccgggggac tcacagccct gagagcgact    360
ccattcagtg gtccacaaat gggaatctca ttcccacca cacgcagccc agctacaggt    420
tcaaggccaa caacaatgac agcggggagt acacgtgcc a gactggccag accagcctca    480
gcgaccctgt gcatctgact gtgctttctg agtggctggg gctccagacc cctcacctgg    540
agttccagga gggagaaacc atcgtgctga ggtgccacag ctggaagac aagcctctgg    600
tcaaggtcac attcttccag aatggaaaat ccaagaaatt ttcccgttcg gatcccaact    660
tctccatccc acaagcaaac cacagtccca gtgggtgatt accactgcac aggaaaaaat    720
agggtacac cctgtactca tccaagccct gtggaccatc actgttcaaa gctccccaac    780
ttcttcacgg atggggga                                798

```

<210> 20
 <211> 876
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

ES 2 386 335 T3

<400> 20

atgggaatcc	tgtcattctt	acctgtcctt	gccactgaga	gtgactgggc	tgactgcaag	60
tccccccagc	cttgggggtca	tatgcttctg	tggacagctg	tgctattcct	ggctcctgtt	120
gctgggacac	ctgcagctcc	cccaaaggct	gtgctgaaac	tcgagcccca	gtggatcaac	180
gtgctccagg	aggactctgt	gactctgaca	tgccggggga	ctcacagccc	tgagagcgac	240
tccattcagt	ggttccacaa	tgggaatctc	attccccacc	acacgcagcc	cagctacagg	300
ttcaaggcca	acaacaatga	cagcggggag	tacacgtgcc	agactggcca	gaccagcctc	360
agcgaccctg	tgcatctgac	tgtgctttct	gagtggctgg	tgctccagac	ccctcacctg	420
gagttccagg	agggagaaac	catcgtgctg	aggtgccaca	gctggaagga	caagcctctg	480
gtcaagggtca	cattcttcca	gaatggaaaa	tccaagaaat	tttcccgttc	ggatcccaac	540
ttctccatcc	cacaagcaaa	ccacagtcac	agtgggtgatt	accactgcac	aggaaacata	600
ggctacacgc	tgtactcatc	caagcctgtg	accatcactg	tccaagctcc	cagctcttca	660
ccgatgggga	tcattgtggc	tgtggtcact	gggattgctg	tagcggccat	tgttgctgct	720
gtagtggcct	tgatctactg	caggaaaaag	cggatttcag	ccaatcccac	taatcctgat	780
gaggctgaca	aagttggggc	tgagaacaca	atcacctatt	cacttctcat	gcacccggat	840
gctctggaag	agcctgatga	ccagaaccgt	atttag			876

5

<210> 21

<211> 930

<212> ADN

<213> Homo sapiens

10

<400> 21

atgggaatcc	tgtcattctt	acctgtcctt	gccactgaga	gtgactgggc	tgactgcaag	60
tccccccagc	cttgggggtca	tatgcttctg	tggacagctg	tgctattcct	ggctcctgtt	120
gctgggacac	ctgctcccc	aaaggctgtg	ctgaaactcg	agccccagtg	gatcaacgtg	180
ctccaggagg	actctgtgac	tctgacatgc	cgggggactc	acagccctga	gagcgactcc	240
attcagtgg	tccacaatgg	gaatctcatt	cccaccaca	cgcagcccag	ctacaggttc	300
aaggccaaca	acaatgacag	cggggagtac	acgtgccaga	ctggccagac	cagcctcagc	360
gaccctgtgc	atctgactgt	gctttctgag	tggtgtgtgc	tccagacccc	tcacctggag	420
ttccaggagg	gagaaacat	cgtgctgagg	tgccacagct	ggaaggacaa	gcctctggtc	480
aaggtcacat	tcttccagaa	tggaaaatcc	aagaaatttt	cccgttcgga	tcccaacttc	540
tccatccac	aagcaaacca	cagtcacagt	ggtgattacc	actgcacagg	aaacataggc	600
tacacgtgt	actcatccaa	gcctgtgacc	atcactgtcc	aagctcccag	ctcttcaccg	660
atggggatca	ttgtggctgt	ggtcactggg	attgctgtag	cggccattgt	tgctgctgta	720
gtggccttga	tctactgcag	gaaaaagcgg	atttcagctc	tcccaggata	ccctgagtgc	780
agggaaatgg	gagagaccct	ccctgagaaa	ccagccaatc	ccactaatcc	tgatgaggct	840
gacaaagttg	gggctgagaa	cacaatcacc	tattcacttc	tcatgcaccc	ggatgctctg	900
gaagagcctg	atgaccagaa	ccgtatttag				930

15

<210> 22

<211> 972

<212> ADN

ES 2 386 335 T3

<213> Homo sapiens

<400> 22

atgggaatcc	tgtcattctt	acctgtcctt	gccactgaga	gtgactgggc	tgactgcaag	60
tccccccagc	cttgggggtca	tatgcttctg	tggacagctg	tgctattcct	ggctcctggt	120
gctgggacac	ctgcagctcc	cccaaaggct	gtgctgaaac	tcgagcccca	gtggatcaac	180
gtgctccaag	aggactctgt	gactctgaca	tgccggggga	ctcacagccc	tgagagcgac	240
tccattccgt	ggttccacaa	tgggaatctc	attcccaccc	acacgcagcc	cagctacagg	300
ttcaaggcca	acaacaatga	cagcggggag	tacacgtgcc	agactggcca	gaccagcctc	360
agcgaccctg	tgcatctgac	tgtgctttct	gagtggctgg	tgctccagac	ccctcacctg	420
gagttccagg	agggagaaac	catcgtgctg	aggtgccaca	gctggaagga	caagcctctg	480
gtcaaggcca	cattcttcca	gaatggaaaa	tccaagaaat	tttcccgttc	ggatcccaac	540
ttctccatcc	cacaagcaaa	ccacagtcac	agtggtgatt	accactgcac	aggaaacata	600
ggctacacgc	tgtactcadc	caagcctgtg	accatcactg	tccaagctcc	cagctcttca	660
ccgatgggga	tcattgtggc	tgtggtcact	gggattgctg	tagcggccat	tgttgctgct	720
gtagtggcct	tgatctactg	caggaaaaag	cggatttcag	ccaattccac	tgatcctgtg	780
aaggctgccc	aatttgagcc	acctggacgt	caaattgattg	ccatcagaaa	gagacaacct	840
gaagaaacca	acaatgacta	tgaaacagct	gacggcggct	acatgactct	gaaccccagg	900
gcacactactg	acgatgataa	aaacatctac	ctgactcttc	ctcccaacga	ccatgtcaac	960
5	agtaataact	aa				972

<210> 23

<211> 831

<212> ADN

10 <213> Homo sapiens

<400> 23

atgggaatcc	tgtcattctt	acctgtcctt	gccactgaga	gtgactgggc	tgactgcaag	60
tccccccagc	cttgggggtca	tatgcttctg	tggacagctg	tgctattcct	ggctcctggt	120
gctgggacac	ctgcagctcc	cccaaaggct	gtgctgaaac	tcgagcccca	gtggatcaac	180
gtgctccaag	aggactctgt	gactctgaca	tgccggggga	ctcacagccc	tgagagcgac	240
tccattccgt	ggttccacaa	tgggaatctc	attcccaccc	acacgcagcc	cagctacagg	300
ttcaaggcca	acaacaatga	cagcggggag	tacacgtgcc	agactggcca	gaccagcctc	360
agcgaccctg	tgcatctgac	tgtgctttct	gagtggctgg	tgctccagac	ccctcacctg	420
gagttccagg	agggagaaac	catcgtgctg	aggtgccaca	gctggaagga	caagcctctg	480
gtcaaggcca	cattcttcca	gaatggaaaa	tccaagaaat	tttcccgttc	ggatcccaac	540
ttctccatcc	cacaagcaaa	ccacagtcac	agtggtgatt	accactgcac	aggaaacata	600
ggctacacgc	tgtactcadc	caagcctgtg	accatcactg	tccaagctcc	cagctcttca	660
ccgatgggga	tcattgtggc	tgtggtcact	gggattgctg	tagcggccat	tgttgctgct	720
gtagtggcct	tgatctactg	caggaaaaag	cggatttcag	ccaattccac	tgatcctgtg	780
aaggctgccc	aatttgagat	gctttcctgc	acccacctgg	acgtcaaatg	a	831

<210> 24
<211> 804
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5

<400> 24

atgggaatcc tgtcattctt acctgtcctt gccactgaga gtgactgggc tgactgcaag	60
tccccccagc cttgggggtca tatgcttctg tggacagctg tgctattcct ggctcctgtt	120
gctgggacac ctgcagctcc cccaaaggct gtgctgaaac tcgagcccca gtggatcaac	180
gtgctccaag aggactctgt gactctgaca tgccggggga ctcacagccc tgagagcgac	240
tccattccgt ggttccacaa tgggaatctc attcccaccc acacgcagcc cagctacagg	300
ttcaaggcca acaacaatga cagcggggag tacacgtgcc agactggcca gaccagcctc	360
agcgaccctg tgcactctgac tgtgctttct gagtggctgg tgctccagac ccctcacctg	420
gagttccagg agggagaaac catcgtgctg aggtgccaca gctggaagga caagcctctg	480
gtcaaggcca cattcttcca gaatggaaaa tccaagaaat tttcccgttc ggatcccaac	540
ttctccatcc cacaagcaaa ccacagtcac agtgggtgatt accactgcac aggaaacata	600
ggctacacgc tgtactcatc caagcctgtg accatcactg tccaagctcc cagctcttca	660
ccgatgggga tcattgtggc tgtggtcact gggattgctg tagcgcccat tgttgctgct	720
gtagtggcct tgatctactg caggaaaaag cggatttcag ccacctggac gtcaaatgat	780
tgccatcaga aagagacaac ctga	804

10

<210> 25
<211> 873
<212> ADN
<213> Homo sapiens

15

<400> 25

atgggtggag gggctgggga aaggctgttt acttcctcct gtctagtcgg tttggtcctt	60
ttagggctcc ggatatcttt ggtgacttgt ccaactccagt gtggcatcat gtggcagctg	120
ctcctcccaa ctgctctgct acttctagt ttagctggca tgcggactga agatctccca	180
aaggctgtgg tgttcctgga gcctcaatgg tacagggtgc tcgagaagga cagtgtgact	240
ctgaagtgcc agggagccta ctccccgag gacaattcca cacagtgggt tcacaatgag	300
agcctcatct caagccaggc ctcgagctac ttcatcgacg ctgccacagt cgacgacagt	360
ggagagtaca ggtgccagac aaacctctcc accctcagtg acccggtgca gctagaagtc	420
catatcggct ggctgttgct ccaggcccct cgggtgggtgt tcaaggagga agaccctatt	480
cacctgaggt gtcacagctg gaagaacact gctctgcata aggtcacata ttacagaat	540
ggcaaaggca ggaagtattt tcatcataat tctgacttct acattccaaa agccacactc	600
aaagacagcg gctcctactt ctgcaggggg ctttttggga gtaaaaatgt gtcttcagag	660
actgtgaaca tcaccatcac tcaaggtttg gcagtgtcaa ccatctcatc attctttcca	720
cctgggtacc aagtctcttt ctgcttggtg atggtactcc tttttgcagt ggacacagga	780
ctatatctct ctgtgaagac aaacattcga agctcaacaa gagactggaa ggaccataaa	840
tttaaatgga gaaaggaccc tcaagacaaa tga	873

ES 2 386 335 T3

<210> 26
 <211> 702
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 26

atgtggcagc tgctcctccc aactgctctg ctacttctag tttcagctgg catgcggaact	60
gaagatctcc caaaggctgt ggtgttcctg gagcctcaat ggtacagcgt gcttgagaag	120
gacagtgtga ctctgaagtg ccaggagacc tactcccctg aggacaattc cacacagtgg	180
tttcacaatg agaacctcat ctcaagccag gcctcgagct acttcattga cgctgccaca	240
gtcaacgaca gtggagagta caggtgccag acaaacctct ccaccctcag tgaccgggtg	300
cagctagaag tccatatcgg ctggctgttg ctccaggccc ctcggtgggt gttcaaggag	360
gaagacccta ttcacctgag gtgtcacagc tggaagaaca ctgctctgca taaggtcaca	420
tatttacaga atggcaaaga caggaagtat tttcatcata attctgactt ccacattcca	480
aaagccacac tcaaagatag cggctcctac ttctgcaggg ggcttgttgg gagtaaaaat	540
gtgtcttcag agactgtgaa catcaccatc actcaagggt tggcagtgtc aaccatctca	600
tcattctctc cacctgggta ccaagtctct ttctgcttgg tgatgggtact cctttttgca	660
gtggacacag gactatatatt ctctgtgaag acaaacattt ga	702

REIVINDICACIONES

1. Receptor Fc γ (receptor Fc-gamma) para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple, en el que la esclerosis múltiple es una forma de esclerosis múltiple mediada por los linfocitos B y/o una forma de esclerosis múltiple activada por anticuerpos.
2. Receptor Fc γ para su uso según la reivindicación 1, en el que la mediación por linfocitos B de la esclerosis múltiple y/o la forma de esclerosis múltiple accionada por autoanticuerpos está caracterizada porque presenta una o más de las siguientes características
 - a. la esclerosis múltiple mejora si el paciente se somete a un tratamiento con inmonoglobulina intravenosa (IVIG), y/o
 - b. la esclerosis múltiple mejora si el paciente se somete a un tratamiento con anticuerpos anti-CD20, y/o
 - c. la esclerosis múltiple mejora si el paciente se somete a plasmaféresis, y/o
 - d. la esclerosis múltiple mejora si el paciente se somete a inmunoadsorción,
 - e. la presencia de autoanticuerpos frente al antígeno glucoproteína oligodendrocítica mielínica (MOG), y/o
 - f. la presencia de autoanticuerpos frente al antígeno proteína básica mielínica (MBP), y/o
 - g. la presencia de autoanticuerpos frente a la acuaporina 4.
3. Receptor Fc γ para su uso según la reivindicación 1 o 2, en el que la mediación por linfocitos B de la esclerosis múltiple y/o la forma de esclerosis múltiple activada por autoanticuerpos se determina antes del uso del receptor Fc γ por medio de uno o más de los siguientes ensayos
 - a. determinar si la esclerosis múltiple mejora si el paciente se somete a un tratamiento con inmonoglobulina intravenosa (IVIG), y/o
 - b. la esclerosis múltiple mejora si el paciente se somete a un tratamiento con anticuerpos anti-CD20, y/o
 - c. la esclerosis múltiple mejora si el paciente se somete a plasmaféresis, y/o
 - d. la esclerosis múltiple mejora si el paciente se somete a inmunoadsorción,
 - e. determinar si los autoanticuerpos frente al antígeno glucoproteína oligodendrocítica mielínica (MOG) están presentes en el paciente, y/o
 - f. determinar si los autoanticuerpos frente al antígeno proteína básica mielínica (MBP) están presentes en el paciente, y/o
 - g. determinar si los autoanticuerpos frente a la acuaporina 4 están presentes en el paciente.
4. Receptor Fc γ para su uso según las reivindicaciones 1 a 3, en el que el Fc γ R se selecciona de entre el grupo de Fc γ RI (CD64), Fc γ RIIA (CD32), Fc γ RIIB1 (CD32), Fc γ RIIB2 (CD32), Fc γ RIIc (CD32), Fc γ RIIIA (CD16) y Fc γ RIIIB (CD16).
5. Receptor Fc γ para su uso según las reivindicaciones 1 a 4, en el que el receptor carece del dominio transmembranario y/o el péptido señal, y es soluble.
6. Receptor Fc γ para su uso según las reivindicaciones 1 a 5, en el que el receptor es modificado químicamente mediante PEGilación y/o es modulado por afinidad.
7. Receptor Fc γ para su uso según las reivindicaciones 1 a 6, en el que el receptor no está glucosilado.
8. Receptor Fc γ para su uso según las reivindicaciones 1 a 7, en el que el receptor es el Fc γ RIIB/C (CD32) o el Fc γ RIIIA/B (CD16/b)
9. Receptor Fc γ para su uso según las reivindicaciones 1 a 8, en una disolución acuosa, en el que la cantidad que se debe administrar a un paciente en una dosis única se encuentra entre 1 y 20 mg/kg.

10. Receptor Fcγ para su uso según las reivindicaciones 1 a 9, en el que el receptor tiene una secuencia seleccionada de entre el grupo de SEC ID nº 1, SEC ID nº 2, SEC ID nº 3, SEC ID nº 4, SEC ID nº 5, SEC ID nº 6, SEC ID nº 7, SEC ID nº 8, SEC ID nº 9, SEC ID nº 10, SEC ID nº 11, SEC ID nº 12 y SEC ID nº 13.
- 5 11. Receptor Fcγ para su uso según las reivindicaciones 1 a 10, en el que el FcγR es un FcγRIIb soluble humano no glucosilado recombinante, seleccionado preferentemente de entre el grupo de SEC ID nº 5, SEC ID nº 6, SEC ID nº 7 y SEC ID nº 8.

Fig. 1

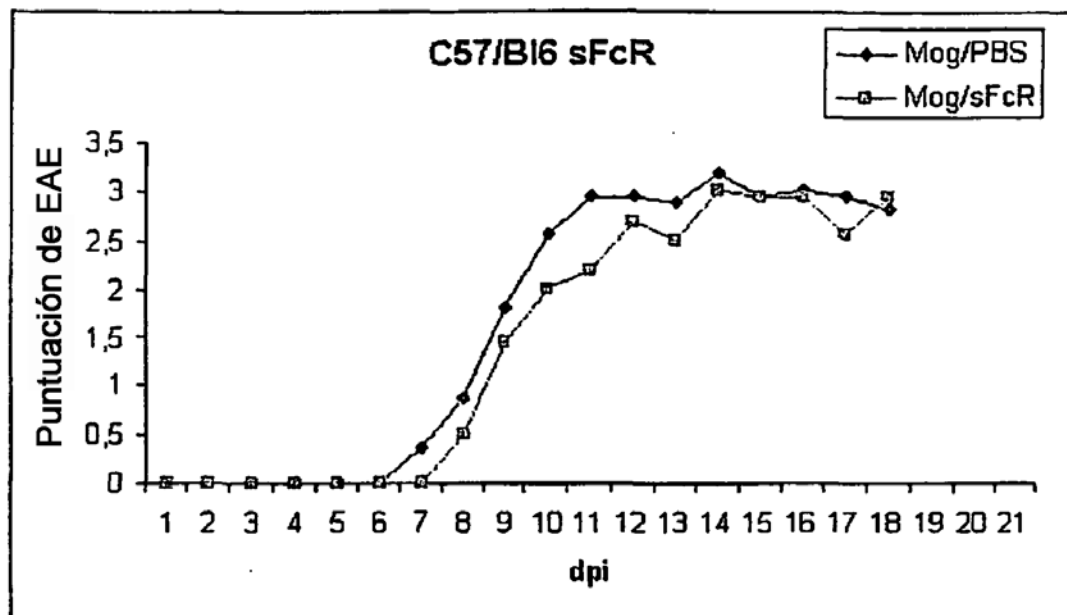


Fig. 2

