

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 389**

51 Int. Cl.:

**C07K 16/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2007 E 07789062 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2046832**

54 Título: **Polipéptidos Fc monocatenarios**

30 Prioridad:

**25.07.2006 GB 0614780**

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

**22.03.2016**

73 Titular/es:

**UCB BIOPHARMA SPRL (100.0%)  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussels, BE**

72 Inventor/es:

**LAWSON, ALASTAIR DAVID GRIFFITHS y  
STEPHENS, PAUL EDWARD**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 564 389 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

## Polipéptidos Fc monocatenarios

La presente invención se refiere a polipéptidos monocatenarios que comprenden uno o varios dominios Fc de inmunoglobulina. En particular, la presente invención se refiere a polipéptidos monocatenarios en los que al menos se forma un dominio Fc funcional dentro de la cadena.

Las inmunoglobulinas son moléculas bivalentes con forma Y que comprenden dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas. Los enlaces disulfuro unen entre sí las parejas de cadenas ligeras y pesadas, así como las dos cadenas pesadas. Cada cadena consiste en un dominio variable cuya secuencia varía y que es responsable de la fijación al antígeno, que se conocen como dominios  $V_H$  y  $V_L$  para las cadenas pesada y ligera, respectivamente. Cada cadena también consiste en al menos un dominio constante. En la cadena ligera hay un único dominio constante ( $C_L$ ) y en la cadena pesada hay al menos tres ( $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$  y  $C_{H3}$ ), a veces cuatro ( $C_{H4}$ ), en función del isotipo. En los humanos hay cinco clases o isotipos diferentes de anticuerpos, que incluyen IgA (que incluye IgA1 e IgA2), IgD, IgE, IgG (que incluye las subclases IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4), e IgM.

El dominio Fc de un anticuerpo comprende típicamente al menos los dos dominios de la región constante de la cadena pesada de cada cadena que están dimerizados para formar el dominio Fc. El dominio Fc se encarga de proporcionar funciones efectoras al anticuerpo, entre ellas la determinación de la semivida y de la distribución del anticuerpo por todo el cuerpo, la capacidad para fijarse al complemento y la fijación a los receptores de Fc de la superficie celular. Las propiedades de los dominios Fc los han convertido en agentes terapéuticos útiles y los dominios Fc han sido fusionados a otras proteínas que no son anticuerpos, tales como proteínas receptoras, p. ej., etanercept. Las fusiones del dominio Fc también se han utilizado como reactivos de investigación, 'etiquetas Fc', lo que facilita la detección y la purificación de la proteína de fusión. Además, también están descritas numerosas estructuras de anticuerpo alternativas que comprenden dominios Fc, véase por ejemplo Dumont et al., 2006, *Biodrugs*, 20(3) 151-160, las solicitudes de patente internacional WO 2005001025, WO 2005077981, y WO 2005017148, y Hayden et al., 1994, *Therapeutic Immunology*, 1, 3-15. La solicitud de patente internacional WO 2005077981 describe anticuerpos en los que cada cadena comprende dos dominios Fc, a saber, cada cadena de anticuerpo comprende en secuencia lineal CH2 CH3 CH2 CH3 y estos dominios están dimerizados para formar dos dominios Fc funcionales para proporcionar mejores funciones efectoras. La solicitud de patente internacional WO 2005017148 y Hayden *et al.*, véase más arriba, describen polipéptidos monocatenarios que comprenden un Fv monocatenario fusionado a la mitad de un dominio Fc, a saber, sc-Fv-CH2 CH3. Estos polipéptidos pueden existir como monómeros y como dímeros.

Aunque la especificidad de fijación de los anticuerpos ha hecho que estos sean agentes terapéuticos útiles, las moléculas bivalentes, tales como los anticuerpos, son a menudo agentes inapropiados de acción selectiva contra determinados antígenos de la superficie celular. La fijación bivalente puede hacer que la célula diana sufra coestimulación, activación y/o modulación antigénica, con lo que se ofrece a la célula un medio para eludir el complemento y las diferentes células efectoras que se reclutan mediante el dominio Fc del anticuerpo. En su lugar, para actuar selectivamente sobre tales células, los anticuerpos contra antígenos de la superficie se han conjugado típicamente a fármacos o toxinas que matan las células tras su internalización.

En cambio, los fragmentos de anticuerpo monovalentes no producen modulación antigénica, ya que no se produce la redistribución del antígeno de superficie y, por tanto, no hay coestimulación ni internalización. Sería deseable, por lo tanto, conservar las funciones efectoras naturales de un anticuerpo en tales fragmentos y, así pues, evitar la costosa y laboriosa necesidad de conjugarles fármacos o toxinas. Un ejemplo de tal fragmento de anticuerpo se produjo mediante la escisión proteolítica de una IgG de conejo descrita por Glennie y Stevenson, 1982, *Nature*, 295, 712-713. El fragmento comprendía un único sitio de fijación de Fab, pero conservaba el dominio Fc entero. El fragmento se produjo mediante la digestión con papaína de una variante alotípica de IgG del anticuerpo A12 de conejo que está glucosilada en una cadena, lo que hace que esa cadena sea resistente a la digestión de la papaína, lo que permite la retención de uno de los brazos de Fab. El fragmento producido se demostró que era más eficaz que la IgG entera a la hora de activar la lisis de las células mediada por el complemento. Se han producido fragmentos parecidos de la IgG de humano mediante digestión proteolítica (Michaelsen y Natvig, *Scand. J. Immunology*, 1973, 2, 299-312; Michaelsen y Natvig, *Scand. J. Immunology*, 1972, 1, 255-268) y mediante escisión química (Wines y Easterbrook-Smith, *Molecular Immunology*, 1991, 28, 8, 855-863). No resulta práctico producir estos fragmentos a escala comercial, ya que el uso de la proteólisis requiere que el tiempos de preparación sea largo y da lugar a un rendimiento bajo y una mezcla de productos.

La solicitud de patente internacional WO 2005001025 describe proteínas híbridas que comprenden dos cadenas polipeptídicas, en donde la primera cadena polipeptídica comprende una región Fc y una molécula biológicamente activa, y la segunda cadena polipeptídica comprende una región Fc sin la molécula biológicamente activa de la primera cadena. Las dos cadenas se producen por separado y se dejan dimerizar o bien se conjugan químicamente entre sí. Aunque esto produce la molécula funcional deseada, la preparación es compleja e implica procedimientos cromatográficos de poco rendimiento.

Sorprendentemente, ahora hemos encontrado que es posible producir un dominio Fc funcional como un polipéptido

monocatenario. Estos tienen la ventaja de que se pueden producir de manera recombinante en grandes cantidades y que se pueden unir mediante cualquier medio idóneo a cualquier otra molécula, tal como un dominio de fijación. Además, como los dominios constantes de anticuerpo forman un dominio Fc dentro de la cadena, los polipéptidos producidos no son propensos a la dimerización y, así pues, cuando se desea, se pueden evitar los dominios de fijación bivalentes.

De acuerdo con esto, se da a conocer en la presente memoria un polipéptido monocatenario que comprende dos dominios CH2 y dos dominios CH3 caracterizados por formar dichos dominios CH2 y CH3 un dominio Fc funcional dentro de la cadena. El dominio Fc funcional en los polipéptidos monocatenarios no se forma mediante la dimerización de dos cadenas, esto es, los dos dominios CH2 y los dos dominios CH3 están presentes en una sola cadena y forman un dominio Fc funcional dentro de la cadena única.

De acuerdo con esto, la presente descripción da a conocer un polipéptido monocatenario que comprende dos dominios CH2 y dos dominios CH3 caracterizados por formar dichos dominios CH2 y CH3 un dominio Fc funcional dentro de la cadena y no mediante la dimerización con otra cadena polipeptídica. De acuerdo con esto, en el polipéptido monocatenario de la presente invención está dimerizado un primer dominio CH2 con un segundo dominio CH2 y un primer dominio CH3 está dimerizado con un segundo dominio CH3 dentro de la cadena polipeptídica.

La invención se define mediante las reivindicaciones 1 a 17.

El término «funcional», tal y como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la capacidad que el dominio Fc formado dentro del polipéptido monocatenario tiene para proporcionar una o varias funciones efectoras normalmente asociadas a los dominios Fc, aunque se apreciará que se pueden crear por ingeniería genética otras funciones en tales dominios. Los ejemplos de funciones efectoras incluyen determinar la semivida y/o distribución del polipéptido Fc por el cuerpo, la capacidad del polipéptido Fc para fijarse al complemento y la capacidad del polipéptido Fc para fijarse a los receptores de Fc de la superficie celular. Los ejemplos de tales funciones efectoras incluyen, pero sin limitarse a ellos, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA), fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (FCDA) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

El dominio Fc de la presente invención comprende cuatro o más dominios constantes que pueden proceder de cualquier especie y/o clase de anticuerpo idóneos. Preferiblemente, los dominios constantes son de humano. En los humanos hay cinco clases o isotipos diferentes de anticuerpos, que incluyen IgA (que incluye IgA1 e IgA2), IgD, IgE, IgG (que incluye las subclases IgG1, IgG2, IgG3 y IgG4) e IgM. Cada dominio Fc idóneo se puede utilizar en función las funciones efectoras necesarias. Típicamente, la terminología dominio Fc, tal y como se emplea en esta memoria, se refiere a los dos últimos dominios de inmunoglobulina de la región constante de IgA, IgD e IgG (CH2 y CH3) y los últimos tres dominios de la región constante de IgE y IgM (CH2, CH3 y CH4), aunque se apreciará que en determinadas circunstancias no todos los dominios podrían resultar necesarios, por ejemplo, en el caso de IgE o IgM, bastaría tan solo con los dominios CH2 y CH3. También se apreciará que se puede formar más de un dominio Fc dentro del polipéptido Fc monocatenario y que estos dominios Fc pueden proceder de los mismos o diferentes isotipos.

Los restos de los dominios de anticuerpo se numeran convencionalmente según un sistema diseñado por Kabat et al. Este sistema se presenta en Kabat et al., 1987, en *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Departamento de Salud y Servicios Sociales de EE. UU., NIH, EE. UU. (a partir de ahora, «Kabat et al. (véase más arriba)»). En la presente especificación se usa dicho sistema de numeración, a menos que se indique lo contrario.

En una realización, el dominio Fc procede de IgA y el polipéptido Fc monocatenario comprende dos dominios Cα2 y dos dominios Cα3.

En una realización, el dominio Fc procede de IgM y el polipéptido Fc monocatenario comprende dos dominios Cμ2, dos dominios Cμ3 y dos dominios Cμ4.

En una realización, el dominio Fc procede de IgD y el polipéptido Fc monocatenario comprende dos dominios Cδ2 y dos dominios Cδ3.

En una realización, el dominio Fc procede de IgE y el polipéptido Fc monocatenario comprende dos dominios Cε2, dos dominios Cε3 y dos dominios Cε4.

Preferiblemente, el dominio Fc procede de una IgG y el polipéptido Fc monocatenario comprende dos dominios Cγ2 y dos dominios Cγ3. Las secuencias preferidas para el dominio Cγ2 de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 para ser usadas en la presente invención se dan a conocer en las SEQ ID n.ºs 2, 15, 28 y 41, respectivamente, y las secuencias preferidas para el dominio Cγ3 de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 para ser usadas en la invención se dan a conocer en las SEQ ID n.ºs 3, 16, 29 y 42, respectivamente.

De acuerdo con esto, se da a conocer en la presente memoria un polipéptido monocatenario que comprende dos dominios Cγ2 y dos dominios Cγ3, caracterizados por formar dichos dominios Cγ2 y Cγ3 un dominio Fc funcional dentro de la cadena, a saber, un primer dominio Cγ2 está dimerizado con un segundo dominio Cγ2, y un primer dominio Cγ3 está dimerizado con un segundo dominio Cγ3 dentro de la cadena polipeptídica.

Se apreciará que los dominios de la región constante para ser usados en la producción del dominio Fc pueden incluir variantes de los dominios constantes que se producen de forma natural descritos más arriba en la presente memoria. Tales variantes pueden comprender una o varias variaciones aminoacídicas en comparación con los dominios constantes de tipo silvestre. En un ejemplo, el dominio Fc comprende al menos un dominio constante cuya secuencia varía respecto al dominio constante del tipo silvestre. Se apreciará que los dominios constantes variantes pueden ser más largos o más cortos que el dominio constante del tipo silvestre. Preferiblemente, las variantes de los dominios constantes son idénticas o parecidas a al menos el 50% a un dominio constante del tipo silvestre. El término «identidad», tal y como se usa en la presente memoria, indica que en cualquier posición concreta de las secuencias alineadas, el resto de aminoácido es idéntico entre las secuencias. El término «similitud», tal y como se usa en la presente memoria, indica que, en cualquier posición concreta de las secuencias alineadas, el resto de aminoácido es de un tipo parecido entre las secuencias. Por ejemplo, la leucina se puede sustituir por isoleucina o valina. Otros aminoácidos que se pueden sustituir a menudo entre sí incluyen, pero sin limitación:

- fenilalanina, tirosina y triptófano (aminoácidos que tienen cadenas laterales aromáticas);
- lisina, arginina e histidina (aminoácidos que tienen cadenas laterales básicas);
- aspartato y glutamato (aminoácidos que tienen cadenas laterales ácidas);
- asparagina y glutamina (aminoácidos que tienen cadenas laterales amidadas); y
- cisteína y metionina (aminoácidos que tienen cadenas laterales que contienen azufre).

Los grados de identidad y similitud se pueden calcular con facilidad (*Computational Molecular Biology*, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, Nueva York, 1988; *Biocomputing. Informatics and Genome Projects*, Smith, D. W., ed., Academic Press, Nueva York, 1993; *Computer Analysis of Sequence Data*, Parte 1, Griffin, A. M., y Griffin, H. G., eds., Humana Press, Nueva Jersey, 1994; *Sequence Analysis in Molecular Biology*, von Heinje, G., Academic Press, 1987; y *Sequence Analysis Primer*, Gribskov, M. y Devereux, J., eds., M Stockton Press, Nueva York, 1991). En un ejemplo, las variantes de los dominios constantes son idénticas o parecidas a al menos el 60% a un dominio constante del tipo silvestre. En otro ejemplo, las variantes de los dominios constantes son idénticas o parecidas a al menos el 70%. En otro ejemplo, las variantes de los dominios constantes son idénticas o parecidas a al menos el 80%. En otro ejemplo, las variantes de los dominios constantes son idénticas o parecidas a al menos el 90%. En otro ejemplo, las variantes de los dominios constantes son idénticas o parecidas a al menos el 95%.

En una realización, las variantes de los dominios constantes proporcionan funciones efectoras para Fc equivalentes a las del dominio Fc de tipo silvestre. En una realización, las variantes de los dominios constantes proporcionan mejoras de las funciones efectoras. En una realización, las variantes de los dominios constantes proporcionan alteraciones de las funciones efectoras. En un ejemplo, el dominio Fc no proporciona ninguna función efectora que no sea la extensión de la semivida. En un ejemplo, el dominio Fc proporciona la fijación al FcR, pero no la fijación al C1q. En un ejemplo, el dominio Fc proporciona la fijación al C1q, pero no la fijación al FcR.

Se conocen en la técnica numerosas variantes de polipéptidos Fc, véase, por ejemplo, Idusogie et al., *Journal of Immunology*, 2000, 164, 4178-4184 y Shields et al., *Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276, 9, 6591-6604. Una lista exhaustiva de las variantes de Fc se da a conocer en la solicitud de patente internacional WO 2005077981 (véase en concreto el párrafo número 80).

Ejemplos de Fc variantes incluyen en la IgG1 N314Q (o N297Q), T318A (T299A), A349S (A330S) con P350A (P331A), L247A (L234A) con L248A (L235A) o P348A (P329A) (el número entre paréntesis es la numeración de la UE). Cuando se utiliza el dominio Fc de IgG4, se puede utilizar la mutación S241P (S228P) (Angal et al., *Molecular Immunology*, 1993, 30 (1), 105-108). Se apreciará que se puede producir y analizar cualquier variante idónea mediante el uso de los métodos convencionales conocidos en la técnica.

Los dominios CH2, CH3 y, cuando está presente, CH4 del polipéptido Fc monocatenario están unidos en la cadena polipeptídica monocatenaria, de tal manera que pueden formar todavía un dominio Fc funcional dentro de la cadena. De acuerdo con esto, se puede utilizar cualquier conector aminoacídico idóneo para unir estos dominios constantes siempre y cuando permitan formar un dominio Fc funcional dentro del polipéptido monocatenario. Los aminoácidos idóneos para ser usados en los conectores de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, aminoácidos flexibles y pequeños, tales como Gly, Ser, Ala y Thr. En una realización, el conector comprende o consiste en restos de glicina. En una realización, el conector comprende o consiste en restos de serina. En una realización, el conector comprende o consiste en restos de alanina. En una realización, el conector comprende o consiste en restos de glicina y serina. En una realización, el conector comprende o consiste en restos de glicina, serina y alanina. En una realización, el conector comprende o consiste en restos de glicina, serina, alanina y treonina. Para que no quepan dudas, se debe saber que están incluidas todas las permutaciones de restos glicina y/o serina y/o alanina y/o treonina. En un ejemplo, el conector comprende o consiste en del 30 al 80% de restos de glicina y del 20 al 70% de restos de serina. En un ejemplo, el conector comprende o consiste en del 35 al 50% de restos de glicina; del 30 al 40% de restos de serina; del 5 al 15% de restos de treonina y del 10 al 20% de restos de alanina. En un ejemplo, los restos aminoacídicos se

distribuyen al azar dentro del conector. Los ejemplos específicos de conectores idóneos incluyen polímeros de glicina y serina que comprenden, por ejemplo, repeticiones de secuencias, tales como GS, GSGGS, GGGGS y GGGS.

5 En una realización, el dominio Fc del polipéptido monocatenario comprende dos dominios CH2 y dos dominios CH3. En una realización, la presente descripción da a conocer un polipéptido Fc monocatenario que comprende dos dominios CH2 y dos dominios CH3, en donde en secuencia desde el extremo amino al extremo carboxilo, un primer dominio CH2 está unido por su extremo carboxilo al extremo amino de un primer dominio CH3 y dicho primer dominio CH3 está unido por su extremo carboxilo mediante un conector al extremo amino de un segundo dominio CH2 que está unido por su extremo carboxilo al extremo amino de un segundo dominio CH3 (como se muestra en la figura 1).

En una realización, el primer dominio CH2 está directamente unido, esto es, genéticamente fusionado, por su extremo carboxilo al extremo amino del primer dominio CH3.

En una realización, el segundo dominio CH2 está directamente unido, esto es, genéticamente fusionado, por su extremo carboxilo al extremo amino del segundo dominio CH3.

15 Ejemplos de dominios CH2 idóneos genéticamente fusionados al dominio o dominios CH3 se ofrecen en las SEQ ID n.<sup>os</sup> 5, 18, 31 y 44.

En una realización, se usa un conector para unir el extremo carboxilo del primer dominio CH2 al extremo amino del primer dominio CH3.

20 En una realización, se usa un conector para unir el extremo carboxilo del segundo dominio CH2 al extremo amino del segundo dominio CH3.

25 Cuando un conector se utiliza para unir (i) el extremo carboxilo del primer dominio CH2 al extremo amino del primer dominio CH3 y/o (ii) el extremo carboxilo del segundo dominio CH2 al extremo amino del segundo dominio CH3, el conector tendrá suficiente longitud para permitir que se forme un dominio Fc funcional dentro de la cadena. Típicamente, el conector tendrá sólo unos pocos aminoácidos de longitud, preferiblemente menos de 10 aminoácidos de longitud. Cuando un conector se utiliza en (i) y en (ii), más arriba, los dos conectores pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente, los conectores tendrán aproximadamente la misma longitud.

30 El conector utilizado para unir el extremo carboxilo del primer dominio CH3 al extremo amino del segundo dominio CH2 será lo suficientemente largo para permitir que se forme un dominio Fc funcional dentro de la cadena, a saber, será suficientemente largo para permitir que un primer dominio CH2 esté dimerizado con un segundo dominio CH2, y que un primer dominio CH3 esté dimerizado con un segundo dominio CH3 dentro de la cadena polipeptídica. En una realización, el conector tiene aproximadamente de 30 a 100 aminoácidos de longitud, en otra realización, el conector tiene aproximadamente de 40 a 100 aminoácidos de longitud. En una realización, el conector tiene aproximadamente de 40 a 90 aminoácidos de longitud. En una realización, el conector tiene aproximadamente de 40 a 80 aminoácidos de longitud, preferiblemente de 40 a 70 aminoácidos de longitud. Los aminoácidos idóneos para ser usados en estos conectores están descritos más arriba en la presente memoria. En un ejemplo, el conector comprende o consiste en del 35 al 50% de restos de glicina; del 30 al 40% de restos de serina; del 5 al 15% de restos de treonina y del 10 al 20% de restos de alanina. En un ejemplo, los restos aminoacídicos se distribuyen al azar dentro del conector. Un ejemplo de un conector idóneo se da a conocer en la SEQ ID n.<sup>o</sup> 62. En una realización, el conector puede comprender, preferiblemente, hacia su extremo carboxilo, uno o varios restos de cisteína. En una realización, el conector puede comprender en su extremo carboxilo la secuencia de toda o parte de la región bisagra de un anticuerpo o variante de la misma, que comprende uno o varios restos de cisteína. Ejemplos de secuencias bisagra idóneas para ser usadas en los conectores se dan a conocer en la patente de los Estados Unidos US 5.677.425, y en las solicitudes de patente internacional WO 9915549, WO 9825971 y WO 2005003171. Otros ejemplos de bisagras idóneas se dan a conocer en las SEQ ID n.<sup>os</sup> 53 a 57. De acuerdo con esto, en un ejemplo, el conector de la SEQ ID n.<sup>o</sup> 62 comprende además en su extremo carboxilo cualquiera de las secuencias dadas a conocer en las SEQ ID n.<sup>os</sup> 53 a 57. En esta realización, el conector tiene aproximadamente de 30 a 130 aminoácidos de longitud. En una realización, el conector tiene aproximadamente de 50 a 100 aminoácidos de longitud. En una realización, el conector tiene aproximadamente de 50 a 80 aminoácidos de longitud.

50 En otra realización, la presente descripción da a conocer un polipéptido Fc monocatenario que comprende dos dominios CH2 y dos dominios CH3, en donde en secuencia desde el extremo amino al extremo carboxilo, un primer dominio CH2 está unido por su extremo carboxilo mediante un conector al extremo amino de un segundo dominio CH2 y dicho segundo dominio CH2 está unido por su extremo carboxilo al extremo amino de un primer dominio CH3, y dicho primer dominio CH3 está unido por su extremo carboxilo al extremo amino de un segundo dominio CH3 a través de un conector (como se muestra en la figura 2).

55 En una realización, el segundo dominio CH2 está genéticamente fusionado por su extremo carboxilo al extremo amino del primer dominio CH3.

En una realización, el extremo carboxilo del segundo dominio CH2 está conectado mediante un conector al extremo

amino del primer dominio CH3.

5 Cuando un conector se utiliza para unir el extremo carboxilo del segundo dominio CH2 al extremo amino del primer dominio CH3, el conector tendrá suficiente longitud para permitir que se forme un dominio Fc funcional dentro de la cadena. Típicamente, el conector tendrá sólo unos pocos aminoácidos de longitud, preferiblemente menos de 10 aminoácidos de longitud.

10 El conector utilizado para unir el extremo carboxilo del primer dominio CH2 al extremo amino del segundo dominio CH2, y el conector utilizado para unir el extremo carboxilo del primer dominio CH3 al extremo amino del segundo dominio CH3 será suficientemente largo para permitir que se forme un dominio Fc funcional dentro de la cadena. Se apreciará que estos dos conectores pueden ser iguales o diferentes tanto en la composición como en la longitud. En una realización, uno o ambos conectores tiene entre 15 y 50 aminoácidos de longitud. En una realización, uno o ambos conectores tiene entre 15 y 40 aminoácidos de longitud. En una realización, uno o ambos conectores tiene entre 20 y 40 aminoácidos de longitud. En otra realización, uno o ambos conectores tiene entre 20 y 35 aminoácidos de longitud. Los aminoácidos idóneos para ser usados en estos conectores están descritos más arriba en la presente memoria. En un ejemplo, uno o ambos conectores comprende o consiste en del 50 al 80% de restos de glicina y del 10 al 30% de restos de serina. En un ejemplo, los restos aminoacídicos se distribuyen al azar dentro del conector. En un ejemplo, el conector comprende la secuencia (GGGGS)<sub>n</sub>, en donde n = 3 a 8. En una realización, el conector entre el extremo carboxilo del primer dominio CH2 y el extremo amino del segundo dominio CH2 comprende la secuencia (GGGGS)<sub>n</sub>, en donde n = 5 (SEQ ID n.º 63). En una realización, el conector entre el extremo carboxilo del primer dominio CH3 y el extremo amino del segundo dominio CH3 comprende la secuencia (GGGGS)<sub>n</sub>, en donde n = 5 (SEQ ID n.º 63).

15 En una realización, el conector entre el primer dominio CH2 y el segundo dominio CH2 comprende, preferiblemente, hacia su extremo carboxilo, uno o varios restos de cisteína. En una realización, el conector comprende todo o parte de una secuencia bisagra de anticuerpo o variante de la misma, tal y como está descrito más arriba en la presente memoria. De acuerdo con esto, en una realización, el conector entre el extremo carboxilo del primer dominio CH2 y el extremo amino del segundo dominio CH2 que tiene la secuencia dada en la SEQ ID n.º 63 comprende además en su extremo carboxilo cualquiera de las secuencias bisagra dadas a conocer en las SEQ ID n.ºs 53 a 57. En esta realización, el conector entre el extremo carboxilo del primer dominio CH2 y el extremo amino del segundo dominio CH2 tiene entre 25 y 90 aminoácidos de longitud. En una realización, este conector tiene entre 25 y 80 aminoácidos de longitud. En una realización, este conector tiene entre 25 y 70 aminoácidos de longitud. En una realización, este conector tiene entre 25 y 60 aminoácidos de longitud. En una realización, este conector tiene entre 25 y 50 aminoácidos de longitud. En una realización, este conector tiene entre 25 y 40 aminoácidos de longitud.

20 En una realización, el dominio Fc del polipéptido Fc monocatenario comprende dos dominios CH2, dos dominios CH3 y uno o dos dominios CH4, preferiblemente dos.

25 En una realización descrita en la presente memoria hay un polipéptido Fc monocatenario que comprende dos dominios CH2, dos dominios CH3 y dos dominios CH4, en donde en secuencia desde el extremo amino al extremo carboxilo, un primer dominio CH2 está unido por su extremo carboxilo al extremo amino de un primer dominio CH3, dicho primer dominio CH3 está unido por su extremo carboxilo al extremo amino de un primer dominio CH4, y dicho primer dominio CH4 está unido por su extremo carboxilo mediante un conector al extremo amino de un segundo dominio CH2 que está unido por su extremo carboxilo al extremo amino de un segundo dominio CH3 que está unido por su extremo carboxilo al extremo amino de un segundo dominio CH4 (véase, por ejemplo, la figura 3a).

30 En una realización, uno o varios de los siguientes dominios están directamente unidos, a saber, genéticamente fusionados (i) el extremo carboxilo del primer dominio CH2 al extremo amino del primer dominio CH3 (ii) el extremo carboxilo del segundo dominio CH2 al extremo amino del segundo dominio CH3 (iii) el extremo carboxilo del primer dominio CH3 al extremo amino del primer dominio CH4 (iv) el extremo carboxilo del segundo dominio CH3 al extremo amino del segundo dominio CH4.

35 En una realización, uno o varios de los siguientes dominios están conectados por un conector (v) el extremo carboxilo del primer dominio CH2 al extremo amino del primer dominio CH3 (vi) el extremo carboxilo del segundo dominio CH2 al extremo amino del segundo dominio CH3 (vii) el extremo carboxilo del primer dominio CH3 al extremo amino del primer dominio CH4 (viii) el extremo carboxilo del segundo dominio CH3 al extremo amino del segundo dominio CH4.

40 Cuando un conector está presente entre cualquiera de (v, vi, vii u viii), este conector tendrá una longitud suficiente para permitir que se forme un dominio Fc funcional dentro de la cadena. Típicamente, el conector tendrá solo unos pocos aminoácidos de longitud. Cuando hay más de un conector, se apreciará que estos pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente, los conectores tendrán aproximadamente la misma longitud.

45 El conector utilizado para unir el extremo carboxilo del primer dominio CH4 al extremo amino del segundo dominio CH2 será suficientemente largo para permitir que se forme un dominio Fc funcional dentro de la cadena. En una realización, el conector tiene aproximadamente de 50 a 100 aminoácidos de longitud, en otra realización, el conector tiene aproximadamente de 60 a 100 aminoácidos de longitud. En una realización, el conector tiene

aproximadamente de 70 a 100 aminoácidos de longitud, preferiblemente de 80 a 100 aminoácidos de longitud. Los aminoácidos idóneos para ser usados en estos conectores están descritos más arriba en la presente memoria. En una realización, el conector puede comprender, preferiblemente hacia su extremo carboxilo, uno o varios restos de cisteína. En una realización, el conector comprende todo o parte de una secuencia bisagra de anticuerpo o variante de la misma, tal y como está descrito más arriba en la presente memoria.

En otra realización, la presente descripción da a conocer un polipéptido Fc monocatenario que comprende dos dominios CH2, dos dominios CH3 y dos dominios CH4, en donde en secuencia desde el extremo amino al extremo carboxilo, un primer dominio CH2 está unido por su extremo carboxilo mediante un conector al extremo amino de un segundo dominio CH2, y dicho segundo dominio CH2 está unido por su extremo carboxilo al extremo amino de un primer dominio CH3, y dicho primer dominio CH3 está unido por su extremo carboxilo al extremo amino de un primer dominio CH4 que está unido por su extremo carboxilo, mediante un conector, al extremo amino de un segundo dominio CH3 que está unido por su extremo carboxilo al extremo amino de un segundo dominio CH4 (véase por ejemplo, la figura 3b).

En una realización, uno o varios de los siguientes dominios están directamente unidos, a saber, genéticamente fusionados (i) el extremo carboxilo del segundo dominio CH2 al extremo amino del primer dominio CH3 (ii) el extremo carboxilo del primer dominio CH3 al extremo amino del primer dominio CH4 (iii) el extremo carboxilo del segundo dominio CH3 al extremo amino del segundo dominio CH4.

En una realización, uno o varios de los siguientes dominios están conectados mediante un conector (i) el extremo carboxilo del segundo dominio CH2 al extremo amino del primer dominio CH3 (ii) el extremo carboxilo del primer dominio CH3 al extremo amino del primer dominio CH4 (iii) el extremo carboxilo del segundo dominio CH3 al extremo amino del segundo dominio CH4.

Cuando un conector está presente entre uno o varios de (i) el extremo carboxilo del segundo dominio CH2 y el extremo amino del primer dominio CH3 (ii) el extremo carboxilo del primer dominio CH3 y el extremo amino del primer dominio CH4 (iii) el extremo carboxilo del segundo dominio CH3 y el extremo amino del segundo dominio CH4, el conector tendrá una longitud suficiente para permitir que se forme un dominio Fc funcional dentro de la cadena. Típicamente, el conector tendrá solo unos pocos aminoácidos de longitud. Cuando hay más de un conector, se apreciará que estos pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente, los conectores tendrán aproximadamente la misma longitud.

El conector entre el extremo carboxilo del primer dominio CH2 y el extremo amino del segundo dominio CH2 y el conector entre el extremo carboxilo del primer dominio CH4 y el extremo amino del segundo dominio CH3 serán lo suficientemente largos para permitir que se forme un dominio Fc funcional dentro de la cadena. Los aminoácidos idóneos para estos conectores están descritos más arriba en la presente memoria.

El conector entre el extremo carboxilo del primer dominio CH2 y el extremo amino del segundo dominio CH2 tiene típicamente entre 15 y 40 aminoácidos de longitud. En otra realización, el conector tiene entre 20 y 35 aminoácidos de longitud. En una realización, el conector entre el extremo carboxilo del primer dominio CH2 y el extremo amino del segundo dominio CH2 comprende la secuencia (GGGS)<sub>n</sub>, en donde n = 5 (SEQ ID n.º 63).

En una realización, el conector entre el primer dominio CH2 y el segundo dominio CH2 comprende, preferiblemente, hacia su extremo carboxilo, uno o varios restos de cisteína. En una realización, el conector comprende todo o parte de una secuencia bisagra de anticuerpo o una variante de la misma, tal y como está descrito más arriba en la presente memoria, que puede comprender uno o varios restos de cisteína. Las secuencias bisagra idóneas incluyen las dadas a conocer en las SEQ ID n.ºs 53 a 57.

El conector entre el extremo carboxilo del primer dominio CH4 y el extremo amino del segundo dominio CH3 típicamente tiene aproximadamente de 30 a 100 aminoácidos de longitud, en otra realización, el conector tiene aproximadamente de 40 a 100 aminoácidos de longitud. En una realización, el conector tiene aproximadamente de 40 a 80 aminoácidos de longitud, preferiblemente de 40 a 70 aminoácidos de longitud. Un ejemplo de un conector idóneo se da a conocer en la SEQ ID n.º 62.

En otra realización, la presente descripción da a conocer un polipéptido Fc monocatenario que comprende dos dominios CH2, dos dominios CH3 y dos dominios CH4, en donde en secuencia desde el extremo amino al extremo carboxilo, un primer dominio CH2 está unido por su extremo carboxilo al extremo amino de un primer dominio CH3, y dicho primer dominio CH3 está unido por su extremo amino a través de un conector al extremo amino de un segundo dominio CH2, y dicho segundo dominio CH2 está unido por su extremo carboxilo al extremo amino de un segundo dominio CH3 que está unido por su extremo carboxilo al extremo amino de un primer dominio CH4 que está unido por su extremo carboxilo, mediante un conector, al extremo amino de un segundo dominio CH4 (véase, por ejemplo, la figura 1c).

En una realización, uno o varios de los siguientes dominios están directamente unidos, a saber, genéticamente fusionados (i) el extremo carboxilo del primer dominio CH2 y el extremo amino del primer dominio CH3 (ii) el extremo carboxilo del segundo dominio CH2 y el extremo amino del segundo dominio CH3 (iii) el extremo carboxilo del segundo dominio CH3 y el extremo amino del primer dominio CH4.

En una realización, uno o varios de los siguientes dominios están conectados mediante un conector (i) el extremo carboxilo del primer dominio CH2 y el extremo amino del primer dominio CH3 (ii) el extremo carboxilo del segundo dominio CH2 y el extremo amino del segundo dominio CH3 (iii) el extremo carboxilo del segundo dominio CH3 y el extremo amino del primer dominio CH4.

- 5 Cuando un conector está presente entre uno o varios de (i) el extremo carboxilo del primer dominio CH2 y el extremo amino del primer dominio CH3 (ii) el extremo carboxilo del segundo dominio CH2 y el extremo amino del segundo dominio CH3 (iii) el extremo carboxilo del segundo dominio CH3 y el extremo amino del primer dominio CH4, el conector tendrá una longitud suficiente para permitir que se forme un dominio Fc funcional dentro de la cadena. Típicamente, el conector tendrá unos pocos aminoácidos de longitud. Cuando hay más de un conector se apreciará que estos pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente, los conectores tendrán aproximadamente la misma longitud.

El conector entre el extremo carboxilo del primer dominio CH3 y el extremo amino del segundo dominio CH2 y el conector entre el extremo carboxilo del primer dominio CH4 y el extremo amino del segundo dominio CH4 tendrá una longitud suficiente para permitir que se forme un dominio Fc funcional dentro de la cadena.

- 15 El conector entre el extremo carboxilo del primer dominio CH4 y el extremo amino del segundo dominio CH4 tiene típicamente entre 15 y 40 aminoácidos de longitud. En otra realización el conector tiene entre 20 y 35 aminoácidos de longitud. En una realización, el conector entre el extremo carboxilo del primer dominio CH4 y el extremo amino del segundo dominio CH4 comprende la secuencia (GGGS)<sub>n</sub>, en donde n = 5 (SEQ ID n.º 63).

- 20 El conector entre el extremo carboxilo del primer dominio CH3 y el extremo amino del segundo dominio CH2 típicamente tiene aproximadamente de 30 a 100 aminoácidos de longitud, en otra realización, el conector tiene aproximadamente de 40 a 100 aminoácidos de longitud. En una realización, el conector tiene aproximadamente de 40 a 80 aminoácidos de longitud, preferiblemente de 40 a 70 aminoácidos de longitud. Un ejemplo de un conector idóneo se da a conocer en la SEQ ID n.º 62.

- 25 En una realización, el conector entre el primer dominio CH3 y el segundo dominio CH2 comprende, preferiblemente, hacia su extremo carboxilo, uno o varios restos de cisteína. En una realización, este conector comprende toda o parte de una secuencia bisagra de anticuerpo o una variante de la misma, tal y como está descrito más arriba en la presente memoria, que puede comprender uno o varios restos de cisteína. Las secuencias bisagra idóneas incluyen las SEQ ID n.ºs 53 a 57.

- 30 En una realización, el polipéptido Fc monocatenario de la presente invención comprende además un conector aminoacídico genéticamente fusionado al extremo amino del primer dominio CH2. El conector puede comprender cualquier aminoácido idóneo y tener una longitud idónea. En una realización, el conector comprende uno o varios restos de cisteína. En una realización, el conector genéticamente fusionado al extremo amino del primer dominio CH2 comprende toda o parte de una secuencia bisagra de anticuerpo o una variante de la misma, tal y como está descrito más arriba en la presente memoria. En una realización, el conector comprende la secuencia dada en cualquiera de las SEQ ID n.ºs 53 a 57. En una realización, uno o varios de los restos de cisteína presentes en el conector están unidos mediante disulfuro a uno o varios restos de cisteína presentes en cualquiera de los siguientes conectores cuando están presentes (i) el conector que conecta el extremo carboxilo del primer dominio CH3 y el extremo amino del segundo dominio CH2 (véase, por ejemplo, la figura 1a) (ii) el conector que conecta el extremo carboxilo del primer dominio CH2 al extremo amino del segundo dominio CH2 (véase, por ejemplo, la figura 2a) o (iii)
- 35 el conector que conecta el extremo carboxilo del primer dominio CH4 al extremo amino del segundo dominio CH2.

En otra realización, el conector fusionado al extremo amino puede comprender todo o parte de la región bisagra de un anticuerpo o variante del mismo, en el que una o varias cisteínas han sido sustituidas por otro aminoácido, preferiblemente serina. Ejemplos de conectores idóneos de este tipo se dan a conocer en las SEQ ID n.ºs 58 a 61.

- 45 Ejemplos de polipéptidos Fc monocatenarios para IgG1, 2, 3 y 4 se dan a conocer en las SEQ ID n.ºs 8-13, 21-26, 34-39 y 47-52, respectivamente. Véase también la figura 6 para los ejemplos de secuencias de IgG1. También están englobadas las variantes de estas secuencias, tal y como está descrito más arriba en la presente memoria. En un ejemplo, la presente descripción da a conocer un polipéptido Fc monocatenario que comprende una secuencia que tiene una identidad o similitud de al menos el 70% con cualquiera de las secuencias dadas en las SEQ ID n.ºs 8-13, 21-26, 34-39 y 47-52. En otro ejemplo, un polipéptido Fc monocatenario de la presente invención comprende una
- 50 secuencia que tiene una identidad o similitud de al menos el 80% con cualquiera de las secuencias dadas en las SEQ ID n.ºs 8-13, 21-26, 34-39 y 47-52. En otro ejemplo, un polipéptido Fc monocatenario comprende una secuencia que tiene una identidad o similitud de al menos el 90% con cualquiera de las secuencias dadas en las SEQ ID n.ºs 8-13, 21-26, 34-39 y 47-52. En otro ejemplo, un polipéptido Fc monocatenario comprende una secuencia que tiene una
- 55 identidad o similitud de al menos el 95% o el 98% con cualquiera de las secuencias dadas en las SEQ ID n.ºs 8-13, 21-26, 34-39 y 47-52.

En una realización, el polipéptido Fc monocatenario comprende además un dominio CH1 fusionado facultativamente a través de una bisagra al extremo amino del primer dominio CH2. Ejemplos de dominios CH1 idóneos se dan a conocer en las SEQ ID n.ºs 1, 14, 27 y 40.



Los polipéptidos Fc monocatenarios se pueden utilizar en numerosas aplicaciones, entre ellas, aplicaciones terapéuticas, diagnósticas y de investigación. Preferiblemente, los polipéptidos Fc monocatenarios comprenden además una o varias moléculas diferentes que se pueden fusionar o si no unirse al extremo amino y/o carboxilo y/o en otro lugar del polipéptido. Tales moléculas incluyen, pero sin limitarse a ellos, ácidos nucleicos, moléculas pequeñas, glúcidos, proteínas y péptidos, entre ellos, por ejemplo, proteínas receptoras, anticuerpos y fragmentos de anticuerpo. El polipéptido Fc monocatenario se pueden unir a otra molécula, facultativamente a través de un conector (aminoacídico o químico), mediante cualquier medio idóneo conocido en la técnica, entre ellos, por ejemplo, la conjugación química, el entrecruzamiento químico o la fusión genética. En una realización, el polipéptido Fc monocatenario comprende un conector que contiene cisteína, tal como una bisagra de anticuerpo, en su extremo amino, y una de estas cisteínas libres se utiliza como sitio de adhesión para otra molécula, preferiblemente una molécula biológicamente activa tal y como está descrito más adelante.

En una realización, los polipéptidos Fc monocatenarios se utilizan como una etiqueta Fc, por ejemplo, para ayudar a la purificación de la proteína y/o la detección de la proteína. De acuerdo con esto, en una realización, el polipéptido Fc monocatenario comprende además en su extremo amino toda o parte de otra proteína. Ventajosamente, y a diferencia de las fusiones de Fc actualmente disponibles, tales fusiones a Fc no se dimerizan, con lo que se asegura que la proteína de fusión permanece monomérica. En determinadas aplicaciones, en las que es deseable poder retirar el dominio Fc, por ejemplo, después de la purificación, el polipéptido Fc monocatenario se puede unir a otra proteína mediante un conector escindible.

En una realización, el polipéptido Fc monocatenario está unido por su extremo amino y/o carboxilo a una molécula biológicamente activa. La molécula biológicamente activa puede ser cualquier proteína u otra molécula idónea, que incluye ácidos nucleicos, moléculas pequeñas, glúcidos, proteínas receptoras o inmunoglobulinas. Algunos ejemplos de moléculas biológicamente activas incluyen enzimas, fragmentos de anticuerpo, dominios de anticuerpo, anticuerpos monocatenarios, aptámeros, Microbodies™, aglutinantes basados en armazones de proteínas (véase, por ejemplo, Nygren y Uhlen, 1997, *Current Opinion in Structural Biology*, 7, 463-469) versacuerpos, avímeros, adnectinas, anticalinas, filómeros, aptámeros, péptidos cíclicos, péptidos, antivíricos, hemostáticos y citocinas y factores de crecimiento, tales como EPO, RANTES, interleucinas, tales como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, IL-16 o IL-17, interferones, tales como interferón  $\alpha$ , interferón  $\beta$  o interferón  $\gamma$ , factor- $\alpha$  de la necrosis tumoral, factor- $\beta$  de la necrosis tumoral, factores estimulantes de colonias, tales como G-CSF o GM-CSF.

En una realización, la molécula biológicamente activa pone en contacto el polipéptido Fc monocatenario de la presente invención con una diana deseada, por ejemplo, una proteína diana. En una realización, la molécula biológicamente activa se fija a una proteína diana deseada. En un ejemplo, la proteína diana es una proteína asociada a una célula, por ejemplo una proteína de la superficie celular de células tales como las células bacterianas, células de levadura, linfocitos T, células endoteliales o células tumorales, o puede ser una proteína soluble. Las proteínas diana pueden ser cualquier proteína médicamente relevante, tal como las proteínas sobreexpresadas durante una enfermedad o infección, por ejemplo receptores y/o sus correspondientes ligandos. Ejemplos particulares de proteínas de la superficie celular incluyen moléculas de adhesión, por ejemplo, integrinas tales como integrinas  $\beta 1$ , p. ej. VLA-4, selectina E, selectina P o selectina L, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD11a, CD11b, CD18, CD19, CD20, CD23, CD25, CD33, CD38, CD40, CD45, CDW52, CD69, CD134 (OX40), ICOS, BCMP7, CD137, CD27L, CD28, CD40L, CTLA-4, CD22, CDCP1, DPCR1, DPCR1, dudulina 2, FLJ20584, FLJ40787, HEK2, KIAA0634, KIAA0659, KIAA1246, KIAA1455, LTBP2, LTK, MAL2, MRP2, tipo nectina 2, NKCC1, PTK7, RAIG1, TCAM1, SC6, BCMP101, BCMP84, BCMP11, DTD, antígeno carcinoembrionario (CEA), globulina de la grasa de la leche humana (HMFG1 y 2), antígenos de MHC de clase I y antígenos de MHC de clase II, y VEGF, y cuando sea adecuado, receptores de los mismos.

En una realización, la proteína diana es una proteína soluble. Las proteínas solubles incluyen interleucinas tales como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, IL-16 o IL-17, proteínas víricas, por ejemplo proteínas de virus respiratorio sincitial o de citomegalovirus, inmunoglobulinas, tales como IgE, interferones tales como interferón  $\alpha$ , interferón  $\beta$  o interferón  $\gamma$ , factor  $\alpha$  de la necrosis tumoral, factor  $\beta$  de la necrosis tumoral, factores estimulantes de colonias tales como G-CSF o GM-CSF, y factores de crecimiento derivados de plaquetas tales como PDGF- $\alpha$ , y PDGF- $\beta$ , y cuando sea apropiado los receptores de los mismos.

En una realización, los polipéptidos Fc monocatenarios de la presente invención se pueden utilizar para alterar funcionalmente la actividad de una proteína concreta a la cual se fija la molécula biológicamente activa. Por ejemplo, el polipéptido Fc monocatenario puede neutralizar, antagonizar o agonizar la actividad de una proteína. En una realización, la fijación del polipéptido Fc monocatenario a una célula a través de la molécula biológicamente activa da lugar a la muerte celular, p. ej., mediante la citotoxicidad mediada por el complemento.

En una realización, la molécula biológicamente activa es un dominio de fijación monovalente, en particular, una proteína monovalente tal como un receptor o fragmento del mismo o una inmunoglobulina o fragmento de la misma.

En una realización, la molécula biológicamente activa es un receptor que se puede expresar de forma natural en la superficie de una célula o dentro de la célula. Ejemplos de receptores idóneos incluyen, pero sin limitarse a ellos, receptores víricos, receptores de citocinas, receptores de factores de crecimiento, receptores hormonales y receptores bacterianos. Se apreciará que el término «receptor», tal y como se utiliza en la presente memoria,

- también incluye los fragmentos idóneos de tales receptores, un ejemplo de lo cual incluye el dominio extracelular de un receptor. En un ejemplo, el receptor es el receptor gp130 humano o un fragmento de fijación a citocina del mismo, tal como el dominio 1, 2 y/o 3. En un ejemplo, la molécula biológicamente activa comprende el dominio 1 del receptor gp130 o un fragmento del mismo. En un ejemplo, la molécula biológicamente activa comprende los aminoácidos 1 a 125 de la SEQ ID n.º 91. En un ejemplo, la molécula biológicamente activa comprende el dominio 2 y el dominio 3 del receptor gp130. En un ejemplo, la molécula biológicamente activa comprende el dominio 1, el dominio 2 y el dominio 3 del receptor gp130. También se apreciará que el término «receptor», tal y como se utiliza en la presente memoria, incluye las formas modificadas de los receptores que se producen de forma natural, entre ellos, por ejemplo, sustituciones, adiciones o deleciones de aminoácidos. En un ejemplo, un receptor que comprende dos cadenas se pueden producir como una única cadena y unirse a un polipéptido Fc monocatenario de la presente invención. En un ejemplo, el receptor puede comprender todo o parte de los dominios extracelulares de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  del receptor de los linfocitos T (TCR, por su nombre en inglés). Preferiblemente, estos dominios extracelulares  $\alpha$  y  $\beta$  están unidos en una única cadena mediante un conector idóneo que a su vez está unido a un polipéptido Fc monocatenario de la presente invención.
- Preferiblemente, la proteína de fijación monovalente es un fragmento de anticuerpo. Ejemplos de fragmentos de anticuerpo idóneos incluyen, pero sin limitarse a ellos, scFv, Fab, Fab', V<sub>HH</sub>, Fv, Vk, VH, VL, fragmentos de fijación a epítipo de cualquiera de los anteriores. Ejemplos de fragmentos de anticuerpo idóneos incluyen los descritos en Adair y Lawson, 2005. «Therapeutic antibodies» *Drug Design Reviews - Online* 2(3): 209-217, y las solicitudes de patente internacional WO 2005003169, WO 2005003170 y WO 2005003171.
- Un fragmento de anticuerpo para ser usado en la presente descripción puede proceder de cualquier clase (p. ej., IgG, IgE, IgM, IgD o IgA) o subclase de molécula de inmunoglobulina, y puede proceder de cualquier especie, entre las que se incluyen, por ejemplo, ratón, rata, tiburón, conejo, cerdo, hámster, camello, llama, cabra o humano.
- En una realización, el fragmento de anticuerpo es un fragmento de anticuerpo monoclonal, humanizado y/o quimérico.
- Los anticuerpos humanizados son moléculas de anticuerpo que tiene una o varias regiones determinantes de la complementariedad (CDR, por su nombre en inglés) de una especie no humana y una región flanqueante de una molécula de inmunoglobulina de humano que facultativamente comprende uno o varios restos donantes de la especie no humana (véase, por ejemplo, patente de los EE. UU. US 5.585.089).
- Se han creado por ingeniería genética anticuerpos quiméricos para que los genes de cadena ligera y pesada estén compuestos de segmentos génicos de inmunoglobulina que pertenecen a diferentes especies. Preferiblemente, las regiones constantes de las cadenas pesada y ligera son de humano y las regiones variables proceden de otras especies.
- Los anticuerpos monoclonales pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como la técnica de hibridoma (Kohler & Milstein, *Nature*, 1975, 256: 495-497), la técnica de trioma, la técnica de hibridoma de linfocitos B de humano (Kozbor et al., 1983, *Immunology Today*, 4: 72) y la técnica de hibridoma-EBV (Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, págs. 77-96, Alan R Liss, Inc., 1985).
- También se pueden obtener anticuerpos mediante cualquier otro método idóneo, tales como los descritos en Babcook, J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93 (15), 7843-7848, y las solicitudes de patente internacional WO 92/02551, WO 2004/051268 y WO 2004/10637.
- Un fragmento de anticuerpo para ser usado en la presente descripción se puede obtener de cualquier anticuerpo entero, en especial de un anticuerpo monoclonal entero, mediante el uso de cualquier técnica idónea de escisión y/o digestión enzimática, por ejemplo, mediante el tratamiento con pepsina. Como alternativa, los fragmentos de anticuerpo se pueden preparar mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que implican la manipulación y la reexpresión de ADN que codifica regiones constantes y/o variables de anticuerpo. Se pueden utilizar técnicas convencionales de la biología molecular para modificar, añadir o suprimir aminoácidos o dominios según se vea necesario. Cualquier alteración de las regiones variables o constantes todavía está incluida en los términos región 'variable' y 'constante' según se utilizan en la presente memoria.
- Los métodos para crear y fabricar anticuerpos y fragmentos de anticuerpo se conocen bien en la técnica (véase, por ejemplo, Boss et al., patente de los EE. UU. US 4.816.397; Cabilly et al., patente de los EE. UU. US 6.331.415; Shrader et al., solicitud de patente internacional WO 92/02551; Ward et al., 1989, *Nature*, 341, 544; Orlandi et al., 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 3833; Riechmann et al., 1988, *Nature*, 322, 323; Bird et al., 1988, *Science*, 242, 423; Queen et al., patente de los EE. UU. US 5.585.089; Adair, solicitud de patente internacional WO 91/09967; Mountain y Adair, 1992, *Biotechnol. Genet. Eng. Rev.*, 10, 1-142; Verma et al., 1998, *Journal of Immunological Methods*, 216, 165-181).
- Los fragmentos de anticuerpo para ser usados en la presente descripción pueden poseer una región bisagra nativa o modificada que comprende una o varias cisteínas. La región bisagra nativa es la región bisagra asociada normalmente al dominio C<sub>H1</sub> de la molécula de anticuerpo. Una región bisagra modificada es cualquier bisagra que difiere en longitud y/o composición de la región bisagra nativa. Tales bisagras pueden incluir regiones bisagra de

5 otras especies, tales como regiones bisagra de humano, ratón, rata, conejo, tiburón, cerdo, hámster, camello, llama o cabra. Otras regiones bisagra modificadas pueden comprender una región bisagra completa procedente de un anticuerpo de una clase o subclase diferente a la del dominio C<sub>H</sub>1. Así pues, por ejemplo, un dominio C<sub>H</sub>1 de clase  $\gamma$ 1 podría estar conectado a una región bisagra de clase  $\gamma$ 4. Como alternativa, la región bisagra modificada puede comprender parte de una bisagra natural o una unidad de repetición en la que cada unidad de la repetición procede de una región bisagra natural. En una alternativa más, se puede alterar la región bisagra natural al convertir una o varias cisteínas u otros restos en restos neutros, tales como serina o alanina, o al convertir los restos colocados idóneamente en restos de cisteína. Mediante tales medios, se puede incrementar o disminuir el número de restos de cisteína de la región bisagra. Otras regiones bisagra modificadas pueden ser totalmente sintéticas o se pueden diseñar para que posean propiedades deseadas, tales como longitud, composición de cisteínas y flexibilidad.

10 Ya se han descrito numerosas regiones bisagra modificadas, por ejemplo, en la patente de los EE. UU. US 5.677.425, y en las solicitudes de patente internacional WO 9915549, WO 9825971 y WO 200500317. En un ejemplo, la proteína para ser usada en la presente invención es un fragmento Fab' con una región bisagra nativa o modificada.

15 En un ejemplo, se pueden manipular genéticamente una o varias cisteínas en los fragmentos de anticuerpo, por ejemplo, para crear una o varias cisteínas expuestas en la superficie (patente de los EE. UU. US 5.219.996). Así pues, mediante el uso de técnicas de ingeniería idóneas, el número de cisteínas de un fragmento de anticuerpo se puede modificar para proporcionar un número específico de sitios, por ejemplo, para la adhesión de moléculas efectoras.

20 En una realización, el polipéptido Fc monocatenario comprende además un fragmento de anticuerpo.

En una realización, el fragmento de anticuerpo es un polipéptido Fv monocatenario. En una realización, el polipéptido Fc monocatenario de la presente invención comprende además un polipéptido Fv monocatenario. En una realización, el extremo carboxilo del dominio VH del sc-Fv está fusionado genéticamente al extremo amino del primer dominio CH<sub>2</sub>, facultativamente mediante uno de los conectores descritos más arriba en la presente memoria.

25 En una realización, el extremo carboxilo del dominio VH del sc-Fv está fusionado genéticamente al extremo amino del primer dominio CH<sub>2</sub>, facultativamente mediante uno de los conectores descritos más arriba en la presente memoria.

En una realización, la molécula biológicamente activa es un Fab o Fab' (véase, por ejemplo, la figura 1). En una realización, el polipéptido Fc monocatenario de la presente invención comprende además un fragmento Fab o Fab' de anticuerpo. En una realización, el extremo carboxilo de la cadena VH-CH<sub>1</sub> del Fab o Fab' está genéticamente fusionado al extremo amino de un polipéptido Fc monocatenario de la presente invención. En esta realización, la cadena VL-CL del Fab o Fab' está unida a la cadena VH-CH<sub>1</sub> mediante un enlace disulfuro, preferiblemente el enlace disulfuro intercatenario nativo. En una realización, el extremo carboxilo de la cadena VL-CL del Fab o Fab' está genéticamente fusionado al extremo amino de un polipéptido Fc monocatenario de la presente invención. En esta realización, la cadena VH-CH<sub>1</sub> del Fab o Fab' está unida a la VL-CL mediante un enlace disulfuro, preferiblemente el enlace disulfuro intercatenario nativo.

30

35

El polipéptido Fc monocatenario puede llevar unidas una o varias moléculas efectoras. Las moléculas efectoras se pueden unir mediante cualquier método idóneo, por ejemplo, mediante conjugación química o fusión genética.

40 La terminología «molécula efectora», según se utiliza en la presente memoria, incluye, por ejemplo, antineoplásicos, fármacos, toxinas (tales como toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano o vegetal y fragmentos de las mismas, p. ej. ricina y fragmentos de la misma), proteínas biológicamente activas, por ejemplo enzimas, otros anticuerpos o fragmentos de anticuerpo, polímeros sintéticos o de origen natural, ácidos nucleicos y fragmentos de los mismos, p. ej. ADN, ARN y fragmentos de los mismos, radionúclidos, concretamente yodo radiactivo, radioisótopos, metales quelados, nanopartículas y grupos indicadores, tales como compuestos fluorescentes o compuestos que se pueden detectar por RMN o espectroscopia ESR. Se apreciará que una molécula efectora puede comprender una única molécula efectora o dos o varias de dichas moléculas unidas de tal modo que forman un único grupo funcional que puede unirse a una proteína mediante el procedimiento de la presente invención.

45

Los agentes antineoplásicos concretos incluyen agentes citotóxicos o citostáticos, por ejemplo alquilantes, tales como clormetinas (p. ej. clorambucilo, melfalán, mecloretamina, ciclosfosfamida, o mostaza de uracilo) y derivados de los mismos, trietilenfosforamida, trietilfosforamida, busulfano, o cisplatino; antimetabolitos, tales como metotrexato, fluorouracilo, floxuridina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, ácido fluoroacético, o ácido fluorocítrico, antibióticos, tales como bleomicinas (p. ej. sulfato de bleomicina), doxorubicina, daunorubicina, mitomicinas (p. ej. mitomicina C), actinomicinas (p. ej. dactinomicina), plicamina, caliqueamicina y derivados de los mismos, o esperamicina y derivados de la misma; inhibidores mitóticos, tales como etopósido, vincristina o vinblastina, y derivados de los mismos; alcaloides tales como elipticina; polioles tales como taxicina I o taxicina II; hormonas, tales como andrógenos (p. ej. dromostanolona o testolactona), progestinas (p. ej. acetato de megestrol o acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (p. ej. difosfato de dimetilestilbestrol, fosfato de poliestradiol o fosfato de estramustina) o antiestrógenos (p. ej. tamoxifeno); antraquinonas, tales como mitoxantrona, ureas, tales como hidroxurea; hidrazinas, tales como procarbazona; o imidazoles, tales como dacarbazina.

50

55

- Los metales quelados incluyen quelatos de metales di- o tripositivos que tienen un número de coordinación de 2 a 8 inclusive. Los ejemplos concretos de tales metales incluyen tecnecio (Tc), renio (Re), cobalto (Co), cobre (Cu), oro (Au), plata (Ag), plomo (Pb), bismuto (Bi), indio (In), galio (Ga), itrio (Y), terbio (Tb), gadolinio (Gd), y escandio (Sc). En general, el metal es preferiblemente un radionúclido. Los radionúclidos concretos incluyen  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{58}\text{Co}$ ,  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{195}\text{Au}$ ,  $^{199}\text{Au}$ ,  $^{110}\text{Ag}$ ,  $^{203}\text{Pb}$ ,  $^{206}\text{Bi}$ ,  $^{207}\text{Bi}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{88}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{160}\text{Tb}$ ,  $^{153}\text{Gd}$  y  $^{47}\text{Sc}$ .
- El metal quelado puede ser, por ejemplo, uno de los tipos anteriores de metales quelados con cualquier agente quelante polidentado idóneo, por ejemplo poliaminas acíclicas o cíclicas, poliéteres, (p. ej. éteres corona y derivados de los mismos); poliamidas; porfirinas; y derivados carbocíclicos.
- En general, el tipo de quelante dependerá del metal en uso. Un grupo particularmente útil de quelantes en los productos conjugados de acuerdo con la invención, sin embargo, son las poliaminas acíclicas y cíclicas, en especial los ácidos poliaminocarboxílicos, por ejemplo ácido dietilentriaminopentaacético y los derivados del mismo, y las aminas macrocíclicas, p. ej. derivados cíclicos triazoicos y tetraazoicos (por ejemplo, tal y como está descrito en la Memoria de Patente Internacional Núm. WO 92/22583); y las poliamidas, en especial desferrioxamina y los derivados de la misma.
- Otras moléculas efectoras incluyen otras proteínas, péptidos y enzimas. Las enzimas de interés incluyen, aunque sin limitación, enzimas proteolíticas, hidrolasas, liasas, isomerasas, transferasas. Las proteínas, polipéptidos y péptidos de interés incluyen, aunque sin limitación, inmunoglobulinas, albúmina, toxinas tales como abrina, ricina A, exotoxina de pseudomonas, o toxina de la difteria, una proteína tal como la insulina, factor de necrosis tumoral, interferón  $\alpha$ , interferón  $\beta$ , factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado de plaquetas o activador de plasminógeno de tejido, un agente trombótico o un antiangiogénico, p. ej., angioestatina o endoestatina, o un modificador de la respuesta biológica, tal como una linfocina, interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 (IL-6), factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor de crecimiento nervioso (NGF) u otros factores de crecimiento.
- Otras moléculas efectoras pueden incluir sustancias detectables útiles, por ejemplo, para el diagnóstico. Los ejemplos de sustancias detectables incluyen diferentes enzimas, grupos prostéticos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes, materiales bioluminiscentes, núclidos radioactivos, metales emisores de positrones (para uso en la tomografía de emisión de positrones), e iones metálicos paramagnéticos no radiactivos. Véase en general la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.741.900 para los iones metálicos que se pueden conjugar con anticuerpos para su uso como agentes de diagnóstico. Las enzimas idóneas incluyen la peroxidasa de rábano picante, la fosfatasa alcalina, la  $\beta$ -galactosidasa, o la acetilcolinesterasa; los grupos prostéticos idóneos incluyen estreptavidina, avidina y biotina; los materiales fluorescentes idóneos incluyen umbeliferona, fluoresceína, rojo rodamina, verde rodamina, ficoeritrina B, ficoeritrina R, aloficosianina, rojo Texas, azul Pacific, azul Marina, verde Oregon y Alexa Fluor series 350, 405, 430, 488, 500, 514, 532, 546, 555, 568, 594, 610, 633, 647, 660, 680, 700 y 750; los materiales luminiscentes idóneos incluyen luminol; los materiales bioluminiscentes idóneos incluyen luciferasa, luciferina y ecurina; y los núclidos radiactivos idóneos incluyen  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{111}\text{In}$  y  $^{99}\text{Tc}$ .
- Los polímeros naturales o sintéticos para su uso como moléculas efectoras incluyen, por ejemplo, polímeros de polialquileno, polialquilenilo, o polioxialquileno de cadena lineal o ramificada facultativamente sustituidos, o polisacáridos ramificados o sin ramificar, p. ej. un homo- o heteropolisacáridos, tales como lactosa, amilosa, dextrano, almidón o glucógeno. Los sustituyentes facultativos concretos que pueden estar presentes en los polímeros sintéticos mencionados más arriba incluyen uno o varios grupos hidroxilo, metilo o metoxi. Los ejemplos concretos de polímeros sintéticos incluyen poli(etilenglicol), poli(propilenglicol), poli(alcohol vinílico) de cadena lineal o ramificada facultativamente sustituidos o derivados de los mismos, en especial poli(etilenglicol) facultativamente sustituido, tal como metoxipoli(etilenglicol) o los derivados del mismo.
- Se pretende que «derivados», tal y como se utiliza en la presente memoria, incluya los derivados reactivos, por ejemplo, grupos reactivos selectivos de tiol tales como un ácido o éster  $\alpha$ -halocarboxílico, p. ej. yodoacetamida, una imida, p. ej. maleimida, una vinilsulfona o disulfuro maleimidado y similares. El grupo reactivo puede estar unido al polímero directamente o a través de un segmento conector. Se apreciará que el resto de dicho grupo en algunos casos formará parte del producto, como grupo de unión entre la proteína y el polímero.
- Se apreciará que uno o varios dominios o moléculas biológicamente activas diferentes se pueden fusionar genéticamente, o si no conjugar, al extremo carboxilo del polipéptido monocatenario.
- En una realización, el polipéptido Fc monocatenario comprende además un dominio transmembranario fusionado al extremo carboxilo del polipéptido Fc monocatenario. El dominio transmembranario permite que los polipéptidos Fc monocatenarios se expresen en la superficie de una célula. De acuerdo con esto, los dominios transmembranarios adecuados se pueden utilizar en función del tipo de célula de interés. Se han descrito numerosos dominios transmembranarios diferentes, véanse, por ejemplo, las solicitudes de patente internacional WO 97/23613, WO 99/00494, WO 99/57268, WO 00/63374 y WO 00/63373. Otros ejemplos de dominios transmembranarios idóneos incluyen los dominios transmembranarios naturales con los cuales se expresan las inmunoglobulinas sobre la superficie de los linfocitos B, véanse por ejemplo las secuencias dadas en las SEQ ID n.<sup>os</sup> 65, 68, 71, 74, 77, 80, 83 y 86. En una realización, los dominios transmembranarios están unidos al extremo carboxilo del polipéptido Fc

monocatenario a través de un conector. En una realización, este es el conector natural con el que las inmunoglobulinas se expresan en la superficie de los linfocitos B, véanse, por ejemplo, las secuencias dadas en las SEQ ID n.<sup>os</sup> 64, 67, 70, 73, 76, 79, 82 y 85.

5 En una realización, la presente descripción da a conocer un polipéptido Fc monocatenario que comprende además un dominio transmembranario y uno o varios dominios de señalización. En una realización, la presente invención da a conocer un polipéptido Fc monocatenario que comprende además un dominio transmembranario fusionado al extremo carboxilo, facultativamente a través de un conector, que a su vez está fusionado por su extremo carboxilo a uno o varios dominios de señalización. Los dominios de señalización idóneos se conocen bien en la técnica y los dominios transmembranarios y de señalización idóneos se pueden elegir para obtener la expresión y/o señalización deseada en la célula en la que se expresa el Fc monocatenario.

10 En un ejemplo, los dominios intracelulares son los dominios intracelulares naturales con los cuales se expresan las inmunoglobulinas sobre la superficie de los linfocitos B, véanse por ejemplo las secuencias dadas en las SEQ ID n.<sup>os</sup> 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84 y 87.

15 Los ejemplos de dominios de señalización idóneos también están descritos en las solicitudes de patente internacional WO 97/23613, WO 99/00494, WO 99/57268, WO 00/63372 WO 00/63374, WO 00/63373, WO 01/32709, WO 01/32866, WO 01/32867, WO 02/33101 y WO 2004/039840.

20 En una realización, cuando el polipéptido Fc monocatenario también comprende fusionada a su extremo amino una molécula biológica como está descrito más arriba en la presente memoria, el polipéptido Fc monocatenario se puede utilizar como una proteína receptora quimérica. Tales polipéptidos monocatenarios de Fc tienen la propiedad ventajosa de que no dimerizan sobre la superficie de la célula y, de acuerdo con esto, impiden la señalización inapropiada en ausencia del ligando fijado.

También se da a conocer en la presente memoria una secuencia de ADN aislada que codifica cualquiera de los polipéptidos monocatenarios de Fc. Las secuencias de ADN pueden comprender ADN sintético, por ejemplo producido mediante procesamiento químico, ADNc, ADN genómico o cualquier combinación de los mismos.

25 Las secuencias de ADN que codifican un polipéptido Fc monocatenario se pueden obtener mediante los métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las secuencias de ADN que codifican una parte o la totalidad de los dominios Fc de anticuerpo se pueden sintetizar como se desee a partir de determinadas secuencias de ADN o basándose en las correspondientes secuencias aminoacídicas. El ADN que codifica los dominios constantes Fc de anticuerpo está ampliamente disponible para los expertos en la técnica, y se puede sintetizar con facilidad sobre la base de sus secuencias de aminoácidos conocidas.

30 Las técnicas estándares de la biología molecular se pueden utilizar para preparar secuencias de ADN que codifican el polipéptido Fc monocatenario. Las secuencias de ADN deseadas pueden sintetizarse completa o parcialmente mediante el uso de técnicas de síntesis de oligonucleótidos. Se pueden usar técnicas de mutagénesis específica de sitio y de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por su nombre en inglés), según sea apropiado.

35 La presente descripción también se refiere a un vector de clonación o de expresión que comprende una o varias secuencias de ADN de la presente invención. De acuerdo con esto, se da a conocer un vector de expresión o de clonación que comprende una o varias secuencias de ADN que codifican un polipéptido Fc monocatenario descrito en la presente memoria.

40 En una realización, el vector de clonación o de expresión comprende una secuencia de ADN única, que codifica todo el polipéptido Fc monocatenario y facultativamente toda o parte de la molécula biológicamente activa, p. ej., un scFv o V<sub>HH</sub>. En otra realización, el vector de clonación o de expresión comprende dos secuencias de ADN, en donde, por ejemplo, la primera secuencia de ADN codifica el polipéptido Fc monocatenario y una cadena de la molécula biológicamente activa, p. ej., VH-CH1, y la segunda secuencia de ADN codifica una segunda cadena del dominio de la molécula biológicamente activa, p. ej., VL-CL. Preferiblemente, un vector comprende una secuencia líder apropiada, tal como una secuencia líder de anticuerpo.

Los métodos generales mediante los cuales se pueden construir los vectores, los métodos de transfección y los métodos de cultivo son bien conocidos por los especialistas en la técnica. A este respecto, se hace referencia a *Current Protocols in Molecular Biology*, 1999, F. M. Ausubel (ed), Wiley Interscience, Nueva York y al manual de Maniatis producido por Cold Spring Harbor Publishing.

50 También se da a conocer una célula hospedadora que comprende uno o varios vectores de clonación o expresión que comprenden una o varias secuencias de ADN que codifican un polipéptido Fc monocatenario.

Se puede utilizar cualquier sistema idóneo de célula hospedadora/vector para la expresión de las secuencias de ADN que codifican el polipéptido Fc monocatenario de la presente invención. Se pueden usar bacterias, por ejemplo *E. coli*, y otros sistemas microbianos, o también se pueden usar sistemas de expresión en células hospedadoras eucarióticas, por ejemplo de mamífero. Las células hospedadoras de mamífero idóneas incluyen NSO, CHO, mieloma o hibridoma.

55

La presente descripción también da a conocer un procedimiento para la producción de un polipéptido Fc monocatenario que comprende una célula hospedadora que contiene un vector, tal y como está descrito más arriba en la presente memoria, en las condiciones idóneas que conducen a la expresión de la proteína a partir del ADN que codifica el Fc monocatenario, y al aislamiento del polipéptido Fc monocatenario.

5 El polipéptido Fc monocatenario puede comprender solo una única cadena y, cuando se expresa sola o como una fusión genética con la molécula biológicamente activa, sólo se necesita utilizar una única secuencia que codifica un polipéptido para transfectar las células hospedadoras, por ejemplo, scFvscFc. Para la producción de polipéptidos Fc monocatenarios que comprenden una molécula biológicamente activa que comprende dos o más cadenas, la línea celular se puede transfectar con dos o más vectores, en donde un primer vector codifica el polipéptido Fc monocatenario fusionado a una primera cadena de la molécula biológicamente activa (p. ej., VH-CH1), y un segundo vector codifica una segunda cadena de la molécula biológicamente activa (p. ej., VL-CL). Como alternativa, se puede utilizar un único vector, en donde el vector incluye la secuencia que codifica ambas cadenas de la molécula biológicamente activa, en donde una de las cadenas está fusionada al polipéptido Fc monocatenario.

10 Una vez producido, el polipéptido Fc monocatenario se puede purificar cuando sea necesario mediante cualquier método idóneo conocido en la técnica, que incluye, por ejemplo, técnicas de cromatografía tales como el intercambio iónico, exclusión por tamaños, cromatografía de interacción hidrófoba o de proteína A.

15 El tamaño del polipéptido Fc monocatenario se puede confirmar mediante los métodos convencionales conocidos en la técnica, tales como la cromatografía de exclusión por tamaños y el SDS-PAGE no reductor. Tales técnicas se pueden utilizar para confirmar que el scFc no se ha dimerizado. Si se detectan dímeros, entonces los polipéptidos Fc monocatenarios monoméricos se pueden purificar para separarlos de las especies diméricas mediante las técnicas de cromatografía convencionales, tal y como está descrito más arriba.

20 La funcionalidad de los polipéptidos Fc monocatenarios se puede determinar mediante el uso de cualquier método idóneo conocido en la técnica según las funciones efectoras necesarias, que incluye los métodos dados a conocer en los ejemplos. Los ensayos idóneos incluyen ensayos de fijación del receptor de Fc, ensayos de fijación al complemento, ensayos de coestimulación, ensayos de muerte celular, ensayos de citotoxicidad y ensayos citostáticos. Además, se puede medir la semivida mediante los métodos farmacocinéticos idóneos conocidos en la técnica.

25 Además, cuando la molécula biológicamente activa se fija a una proteína de la superficie y envía selectivamente el polipéptido Fc monocatenario hacia esta proteína expresada de la superficie, también se pueden utilizar otros ensayos funcionales, tales como los ensayos de muerte celular (p. ej., ensayos de citotoxicidad mediados por el complemento). De acuerdo con esto, un experto en la técnica puede establecer con facilidad los ensayos funcionales idóneos con los que determinar si se consigue la función deseada.

30 Los polipéptidos Fc monocatenarios descritos en la presente memoria son útiles para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades. De acuerdo con esto, la presente descripción también da a conocer una composición farmacéutica o diagnóstica que comprende un polipéptido Fc monocatenario de la presente invención en combinación con uno o varios de un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con esto, se da a conocer el uso de un polipéptido Fc monocatenario tal y como se describe en la presente memoria para la fabricación de un medicamento. Habitualmente, la composición se suministrará como parte de una composición farmacéutica esterilizada que normalmente incluirá un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una composición farmacéutica puede comprender adicionalmente un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

35 La presente descripción también da a conocer un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica o de diagnóstico o de reactivos para investigación que comprende añadir y mezclar el polipéptido Fc monocatenario con uno o varios excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

40 El polipéptido Fc monocatenario puede ser el único ingrediente activo de la composición farmacéutica o diagnóstica, o puede venir acompañado con otros ingredientes activos, que incluyen, por ejemplo, otros ingredientes de anticuerpo o no anticuerpo, entre ellos, por ejemplo, antiinflamatorios y quimioterápicos.

45 Las composiciones farmacéuticas comprenden preferiblemente una cantidad terapéuticamente eficaz del polipéptido Fc monocatenario.

50 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad de un agente terapéutico necesaria para tratar, aliviar o impedir una enfermedad o afección deseada, o para exhibir un efecto terapéutico o preventivo detectable. Para cualquier polipéptido Fc monocatenario, la cantidad terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente en ensayos de cultivo celular o en modelos de animales, habitualmente de roedores, conejos, perros, cerdos o primates. El modelo de animal también se puede usar para determinar el margen de concentraciones apropiado y la vía de administración apropiada. A continuación, dicha información puede usarse para determinar las dosis y vías que tengan éxito para administración en los humanos.

55 La cantidad terapéuticamente eficaz para un sujeto humano dependerá de la gravedad del estado de enfermedad, de la salud general del sujeto, de la edad, del peso y del sexo del sujeto, de la dieta, del momento y frecuencia de

- administración, de las politerapias farmacológicas, de la sensibilidad a las reacciones, y de la tolerancia/respuesta al tratamiento. Dicha cantidad puede determinarse mediante experimentación convencional y se encuentra dentro del criterio del médico. De forma general, una cantidad terapéuticamente eficaz estará entre 0,01 mg/kg y 50 mg/kg, preferiblemente entre 0,1 mg/kg y 20 mg/kg. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse por comodidad en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de un agente activo de la invención por dosis.
- Las composiciones pueden administrarse por separado a un paciente o pueden administrarse en combinación (p. ej., de forma simultánea, secuencial o por separado) con otros agentes, fármacos u hormonas.
- La dosis a la que se administra el polipéptido Fc monocatenario de la presente invención depende de la naturaleza de la afección a tratar, del grado de inflamación presente y de si la molécula de anticuerpo está siendo usada de forma preventiva o para tratar una afección existente.
- La frecuencia de dosis dependerá de la semivida del polipéptido Fc monocatenario y de la duración de su efecto. Si el polipéptido Fc monocatenario tiene una semivida corta (p. ej., de 2 a 10 horas), podría ser necesario suministrar una o varias dosis al día. Como alternativa, si el polipéptido Fc monocatenario tiene una semivida larga (p. ej., de 2 a 15 días), podría ser necesario administrar tan solo una dosis una vez al día, una vez a la semana o incluso una vez cada 1 o 2 meses.
- El vehículo farmacéuticamente aceptable no debería inducir por sí mismo la producción de anticuerpos dañinos para el individuo que recibe la composición y no debería ser tóxico. Los vehículos idóneos pueden ser macromoléculas grandes, de metabolización lenta, tales como proteínas, polipéptidos, liposomas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos y partículas víricas inactivas.
- Se pueden usar sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales de ácidos minerales, tales como hidrocloruros, hidrobromuros, fosfatos y sulfatos, o sales de ácidos orgánicos, tales como acetatos, propionatos, malonatos y benzoatos.
- Los vehículos farmacéuticamente aceptables de composiciones terapéuticas pueden contener adicionalmente líquidos, tales como agua, solución salina, glicerol y etanol. Adicionalmente, en dichas composiciones pueden estar presentes sustancias auxiliares, tales como humectantes o emulsionantes o sustancias tamponantes de pH. Dichos vehículos permiten que las composiciones farmacéuticas se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, soluciones viscosas y suspensiones, para ingestión por parte del paciente.
- Las formas preferidas para administración incluyen formas idóneas para la administración parenteral, p. ej., mediante inyección o infusión, por ejemplo mediante inyección en embolada o infusión continua. Cuando el producto es para inyección o infusión, puede adoptar la forma de una suspensión, una solución o una emulsión en un vehículo oleaginoso o acuoso, y puede contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, conservantes, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el polipéptido Fc monocatenario puede encontrarse en forma seca, para su reconstitución antes de ser usado con un líquido estéril apropiado.
- Una vez formuladas, las composiciones de la invención pueden administrarse directamente al sujeto. Los sujetos a tratar pueden ser animales. Sin embargo, es preferible que las composiciones se adapten para la administración a sujetos humanos.
- Las composiciones farmacéuticas de esta descripción pueden administrarse por una serie de vías que incluyen, aunque sin limitación, las vías oral, pulmonar, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intramedular, intratecal, intraventricular, transdérmica, transcutánea (por ejemplo, véase la solicitud de patente internacional WO 98/20734), subcutánea, intraperitoneal, intranasal, enteral, tópica, sublingual, intravaginal o rectal. También se pueden usar hipoaerosoles y nebulizadores para administrar las composiciones farmacéuticas de la invención. Típicamente, las composiciones terapéuticas se pueden preparar como inyectables, como soluciones líquidas o como suspensiones. También se pueden preparar formas sólidas idóneas para disolución o suspensión en vehículos líquidos antes de la inyección.
- La administración directa de las composiciones generalmente se realizará mediante inyección, por vía subcutánea, intraperitoneal, intravenosa o intramuscular, o se administrará al espacio intersticial de un tejido. Las composiciones también se pueden administrar en una lesión. El tratamiento con dosis puede corresponder a una pauta de dosis única o a una pauta de dosis múltiples.
- Se apreciará que el ingrediente activo de la composición será un polipéptido Fc monocatenario. Como tal, será susceptible de degradación en el tubo digestivo. Por tanto, si la composición se va a administrar por una vía que use el tubo digestivo, la composición necesitará contener agentes que protejan el polipéptido Fc monocatenario de la degradación, pero que liberen el polipéptido Fc monocatenario una vez que se ha absorbido en el tubo digestivo.
- Se puede encontrar una explicación exhaustiva de los vehículos farmacéuticamente aceptables en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Merck Publishing Company, N. J. 1991).

También se contempla que el polipéptido Fc monocatenario que se describe en la presente memoria se administre mediante el uso de la genoterapia. A fin de llevar esto a cabo, se introducen secuencias de ADN que codifican el polipéptido Fc monocatenario bajo el control de componentes de ADN apropiados en un paciente, de tal modo que el polipéptido Fc monocatenario se expresa a partir de las secuencias de ADN y se ensambla *in situ*. Como alternativa, el polipéptido Fc monocatenario se puede transfectar *ex vivo* en las células apropiadas, tales como los linfocitos T. Los ejemplos de métodos idóneos para las transfecciones *ex vivo* están descritos en la solicitud de patente internacional WO 2004/039840.

La presente descripción también da a conocer un polipéptido Fc monocatenario para ser usado en el tratamiento o la prevención de un trastorno patológico que se selecciona del grupo que consiste en infecciones (víricas, bacterianas, micóticas y parasitarias), choque endotóxico asociado a una infección, artritis, artritis reumatoide, asma, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, enfermedad de Peyronie, enfermedad celiaca, enfermedad de la vesícula biliar, enfermedad pilonidal, peritonitis, soriasis, vasculitis, adhesiones quirúrgicas, accidente cerebrovascular, diabetes de tipo I, artritis de Lyme, meningoencefalitis, trastornos inflamatorios mediados inmunitariamente del sistema nervioso central y periférico, tal como la esclerosis múltiple y el síndrome de Guillain-Barré, otros trastornos autoinmunitarios, pancreatitis, traumatismo (cirugía), enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de trasplante, cáncer (tanto tumores sólidos como melanomas, hepatoblastomas, sarcomas, carcinomas de células escamosas, cánceres de células de transición, cánceres de ovario y malignidades hematológicas, y en particular leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, cáncer gástrico y cáncer de colon), cardiopatías que incluyen enfermedades isquémicas tales como el infarto de miocardio, así como la aterosclerosis, la coagulación intravascular, la resorción ósea, la osteoporosis, la periodontitis y la hipocloridria.

Preferiblemente, el polipéptido Fc monocatenario es para ser usado en el control de enfermedades inflamatorias y cáncer. Preferiblemente, el polipéptido Fc monocatenario se puede utilizar para reducir el proceso inflamatorio o el cáncer, o para impedir el proceso inflamatorio o el cáncer.

### Ejemplos

La presente descripción se describirá por medio de ejemplos, en los que se hace referencia a:

Figura 1 (a)-(c): Una representación esquemática de tres ejemplos de polipéptido Fc monocatenario de acuerdo con la presente invención, que comprende un fragmento Fab de anticuerpo y en el que un conector une el extremo carboxilo del primer dominio CH3 y el extremo amino del segundo dominio CH2.

Figura 2 (a)-(c): Una representación esquemática de tres ejemplos de polipéptido Fc monocatenario que comprende un fragmento Fab de anticuerpo y en el que un conector une el extremo carboxilo del primer dominio CH2 al extremo amino del segundo dominio CH2 y otro conector une el extremo carboxilo del primer dominio CH3 al extremo amino del segundo dominio CH3.

Figura 3 (a)-(c): Una representación esquemática de tres ejemplos de polipéptido Fc monocatenario, que comprende un fragmento Fab de anticuerpo y en el que:

(a) un conector une el extremo carboxilo del primer dominio CH4 al extremo amino del segundo dominio CH2.

(b) un primer conector une el extremo carboxilo del primer dominio CH2 al extremo amino del segundo dominio CH2, un segundo conector une el extremo carboxilo del segundo dominio CH2 al extremo amino del primer dominio CH3 y un tercer conector une el extremo carboxilo del primer dominio CH4 al extremo amino del segundo dominio CH3.

(c) un primer conector une el extremo carboxilo del primer dominio CH3 al extremo amino del segundo dominio CH2, un segundo conector une el extremo carboxilo del segundo dominio CH3 al extremo amino del primer dominio CH4 y un tercer conector une el extremo carboxilo del primer dominio CH4 al extremo amino del segundo dominio CH4.

Figuras 4a y 4b: demuestran que los polipéptidos Fc monocatenarios se fijan al antígeno expresado de forma recombinante en la superficie de las células NS0 (figura 4a) y se expresan de forma natural en la superficie de los linfocitos T activados (figura 4b).

Figuras 5a y b: muestran la capacidad que los polipéptidos Fc monocatenarios tienen para inducir la citotoxicidad de las células NS0 en presencia del complemento (a), pero no en ausencia del complemento (b).

Figuras 5c y 5d: muestran la capacidad que los polipéptidos Fc monocatenarios tienen para inducir la citotoxicidad de los linfocitos T activados dependiente del complemento.

Figura 6: Secuencias de ejemplo de polipéptidos Fc monocatenarios procedentes de IgG1. Las secuencias bisagra están en cursiva y los conectores están subrayados.

(a) formato como el mostrado en la figura 1(a)

(b) formato como el mostrado en la figura 1(b)





Versión 3: SEQ ID n.º 90 (formato como el ilustrado en la figura 1a). El conector comprende una bisagra trucada «PCP».

*EPRGPTIKPCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVL*  
*MISLSPIVTCVVVDVSEDDPDV*  
*QISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKV*  
*NNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPE*  
*DIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSC*  
*SVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGKGGSSASGSGSGSGGTAGSSGGAGSSGGST*  
*TAGGSASGSGSTGSGTGGASSGGASGSGPCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVL*  
*MISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVS*  
*SALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEE*  
*EEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYF*  
*MYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK*

5

El ADN que codifica cada uno de los polipéptidos Fc monocatenarios se sintetizó con la misma molécula biológicamente activa en el extremo amino, a saber, el dominio VHCH1 del anticuerpo MOX46.

Los polipéptidos Fc monocatenarios que comprenden las versiones 1, 2 y 3 anteriores se expresaron en un vector pVAX (Invitrogen) en las células HEK293 (una línea celular epitelial de riñón embrionario de humano) mediante el uso de una secuencia líder de anticuerpo (del anticuerpo de ratón B72.3 (Whittle et al., 1987, *Protein Eng.* 1(6) 499-505)). La cadena VLCL del fragmento Fab de MOX46 se produjo en la misma célula, pero en un vector distinto. Los polipéptidos Fc monocatenarios resultantes se purificaron con el uso de la proteína A.

Ejemplo 2: Fijación del antígeno

La capacidad que tiene los polipéptidos Fc monocatenarios (versiones 1 y 3) para fijarse al antígeno se comparó con las mismas regiones variables de anticuerpo (del anticuerpo MOX46) expresadas en una región flanqueante de IgG1 murino y una IgG irrelevante. Las células NSO recombinantes que expresan el antígeno en su superficie ( $5 \times 10^5$ ) se incubaron con 100  $\mu$ l de los polipéptidos Fc monocatenarios durante 30 minutos a 4 °C. El control era MOPC21 que se tituló desde 5  $\mu$ g/ml hacia abajo en diluciones de 1/3. La IgG MOX46 y las construcciones Fc monocatenarias se titularon en diluciones de 1/3. Las células se lavaron dos veces en PBS de Dulbecco con SBF al 5% y azida de sodio al 0,1%, y a continuación se le añadieron durante 30 minutos a 4 °C 100  $\mu$ l de anticuerpo antirratón marcado con PE en las cadenas ligera y pesada (Jackson) diluido 1/250. Las células se lavaron una vez más como antes y se analizaron mediante citometría de flujo.

Ambas construcciones de Fc monocatenario ensayadas se fijaron al antígeno (1.1 y 3.1), al igual que hizo la IgG MOX46. El control irrelevante no se fijó al antígeno. Véase la figura 4a.

La capacidad que tienen los polipéptidos Fc monocatenarios (versiones 1, 2 y 3) para fijarse al antígeno también se analizó mediante los métodos descritos más arriba; sin embargo, en vez de las células NSO recombinantes, se utilizaron los linfocitos T activados primarios que expresan de forma natural el antígeno en su superficie. Los linfocitos T activados primarios se produjeron como sigue:  $1 \times 10^6$  esplenocitos D011 se cultivaron con 200 ng/ml del péptido 323-329 de la ovoalbúmina durante 3 días, se lavaron y se resuspendieron en dos veces el volumen del medio durante 2 días más. A continuación, las células activadas se purificaron mediante el aislamiento negativo de los linfocitos T CD4.

Las tres construcciones Fc monocatenarias se fijaron al antígeno, al igual que hizo la IgG MOX46. El control irrelevante no se fijó al antígeno. Véase la figura 4b.

Ejemplo 3: Fijación al receptor de Fc

La capacidad que tienen las versiones 1 y 3 del Fc monocatenario para fijarse a los receptores de Fc CD64 (Fc $\gamma$ RII) y CD32 (Fc $\gamma$ RI) se determinó mediante BIAcore. CD64 y CD32 se inmovilizaron (aproximadamente 1000 UR de cada uno) mediante química de acoplamiento por aminas en las células de flujo 2 y 3 (respectivamente) de un chip Biacore CM5 estándar. La célula de flujo 1 se estableció como célula de flujo de referencia para comprobar la fijación de fondo. A continuación, las proteínas Fc monocatenarias se inyectaron de forma secuencial sobre el chip para buscar la actividad de fijación. Todas las muestras se usaron sin diluir y en diluciones 1:2 y 1:5. La fijación de fondo era insignificante con todas las muestras.

Las dos versiones 1 y 3 de Fc monocatenario se encontró que se fijaban tanto a CD64 como a CD32.

Ejemplo 4: Ensayo de citotoxicidad dependiente del complemento con células recombinantes NS0

Las versiones 1 y 3 de Fc monocatenario se analizaron por su capacidad para provocar la citotoxicidad mediada por el complemento en las células a las que se fijaron.

- 5 Una línea NS0 recombinante que expresa el antígeno relevante en su superficie ( $5 \times 10^6$  células por mililitro de medio) se mezcló con 50  $\mu$ l/ml de complemento de gazapo (Serotec C12CA). Antes de ser usado, el complemento se reconstruyó con 2 ml de agua destilada enfriada en hielo de calidad para cultivo de tejidos. Se utilizó en menos una hora desde la reconstitución y se mantuvo en hielo hasta su uso. Los agentes analizados estaban a una concentración de 2  $\mu$ g/ml y se sembraron en una placa de 96 pocillos (Costar) en volúmenes de 100  $\mu$ l por duplicado. Se le añadió por pocillo 100  $\mu$ l de la mezcla de células/complemento y la placa se incubó a 37 °C durante 4 horas. La citotoxicidad se valoró mediante la captación de la tinción vital, yoduro de propidio (PI) mediante FACS. Se preparó una solución de reserva de PI a 20 mg/ml (Molecular Probes P-1304MP) en agua destilada y a continuación se diluyó en RPMI 1640 para dar una concentración final en el pocillo de 3  $\mu$ g/ml. Las células se incubaron durante 10 min a TA en la oscuridad, antes de analizarlas mediante citometría de flujo.
- 10
- 15 La figura 5a (con complemento) y la figura 5b (sin complemento) muestran que ambas versiones 1 y 3 de los polipéptidos Fc monocatenarios (1.1 y 3.1) inducen la citotoxicidad dependiente del complemento.

Ejemplo 5: Ensayo de citotoxicidad dependiente del complemento con linfocitos T activados

- (i) Las versiones 1, 2 y 3 de Fc monocatenario se analizaron por su capacidad para provocar la citotoxicidad mediada por el complemento en los linfocitos T activados que expresan el antígeno fijado mediante el anticuerpo MOX46 de su superficie. Los métodos utilizados fueron los que están descritos en el ejemplo 4, excepto que se utilizaron los linfocitos T activados primarios en vez de las células NS0 y se produjeron como se describe en el ejemplo 2.
- 20

El porcentaje de lisis específica se calculó como sigue:

- $$\frac{\% \text{ de células positivas con PI en la condición experimental} - \% \text{ de fondo de células positivas con PI}}{\% \text{ máximo de células positivas con PI (tampón de lisis)} - \% \text{ de fondo de células positivas con PI}}$$
- 25

Se encontró que las tres versiones de los polipéptidos Fc monocatenarios inducen la citotoxicidad dependiente del complemento (figura 5c).

- (ii) Otro polipéptido Fc monocatenario (versión 3) que comprende un fragmento Fab de anticuerpo procedente del anticuerpo murino, 495, que se fija a un antígeno proteico diferente de la superficie celular se produjo como formato de IgG1 y de IgG2a mediante el uso de las regiones Fc murinas. Se analizó la capacidad de estas proteínas scFc para provocar la citotoxicidad mediada por el complemento de los linfocitos T activados que expresan el antígeno fijado mediante el anticuerpo 495 en su superficie. Los métodos utilizados fueron tal y como se describen en el ejemplo 4, excepto que se utilizaron los linfocitos T activados primarios que se produjeron tal y como se describe en el ejemplo 2.
- 30

- 35 La figura 5d ilustra con claridad que, como se esperaba, sólo el formato de IgG2a del Fc monocatenario y el formato de IgG2b del anticuerpo completo 495 eran capaces de inducir la citotoxicidad dependiente del complemento. Los formatos de IgG1 no consiguieron inducir la citotoxicidad dependiente del complemento.

Ejemplo 6: Fusión receptor-scFc

- 40 El dominio 1 del receptor gp130 de humano se clonó como una proteína de fusión de Fc ( $\gamma$ 1 de ratón) monocatenaria mediante el formato de Fc monocatenario ilustrado en la figura 1a. La secuencia de la proteína de fusión se muestra a continuación.

Proteína de fusión del dominio 1 de gp130 con scFV (SEQ ID n.º 91)

**KLATMSVPTQ** **VLGLLLLWLT** **DARCELLDPC** **GYISPESPVV** **QLHSNFTAVC** **VLKEKCMDYF**  
**HVNANYIVWK** **TNHFTIPKEQ** **YTIINRTASS** **VTFTDIASLN** **IQLTCNILTF** **GQLEQNVYGI**  
*TIISGSSAVP* *RDGGSKPGIC* *TVPEVSSVFI* *FPPKPKDVLV* *ITLTPKVTCV* *VVDISKDDPE*  
VQFSWFVDDV EVHTAQTQPR EEQFNSTFRS VSELPIMHQD WLNKKEFKCR VNSAAFPAPI  
EKTISKTKGR PKAPQVYTIP PPKEQMAKDK VSLTCMITDF FPEDITVEWQ WNGQPAENYK  
NTQPIIMDTDG SYFVYSKLVN QKSNWEAGNT FTCSVLHEGL HNHTEKSLS HSPGKGGSSST  
ASGSGSGGSG TAGSSGGAGS SGGSTTAGGS ASGSGSTGSG TGGASSGGAS GASGVPRDGG  
*SKPGICTVPE* *VSSVFI**FPPK* *PKDVLV**TITLT* *PKVTCVVVDI* *SKDDPEVQFS* *WFVDDVEVHT*  
AQTQPREEQF NSTFRSVSEL PIMHQDWLNG KEFKCRVNSA AFPAPIEKTI SKTKGRPKAP  
QVYTIPPPKE QMAKDKVSLT CMITDFPED ITVEWQWNGQ PAENYKNTQP IMDTDGSYFV  
YSKLVNQKSN WEAGNTFTCS VLHEGLHNNH TEKSLSHSPG K\*

5 La secuencia en negrita representa el dominio 1 del receptor gp130 (aminoácidos 1 a 125 de la SEQ ID n.º 91). La secuencia del conector está subrayada. Las secuencias bisagra están en cursiva y, cuando forman parte del conector, están en cursiva y subrayadas. La secuencia «SSA» entre el extremo carboxilo del dominio 1 de gp130 y la primera secuencia bisagra son los aminoácidos necesarios para introducir el sitio de restricción de XhoI necesario con fines de clonación.

10 Las construcciones se expresaron transitoriamente en un sistema de células de mamífero (CHO L761) utilizando un vector pVAX y la secuencia señal de ratón B72.3. Se preparó un análisis de inmunotransferencia utilizando la proteína scFc resultante y la transferencia se hibridó con una sonda de Fc antirratón con HRP (Jackson 115-035-071) y también con el policlonal anti-gp130 biotinilado (R&D BAF228), revelado con una estrep-HRP. Se detectó una proteína que correspondía al tamaño predicho de la proteína de fusión del dominio 1 de gp130 en el análisis de inmunotransferencia. Los intentos anteriores para expresar el dominio 1 de gp130 por sí solo o uniéndole una etiqueta de His no han tenido éxito. La fusión del dominio 1 de gp130 al polipéptido Fc monocatenario permitió  
15 expresar el dominio 1 de gp130.

**Lista de secuencias**

<110> UCB PHARMA SA

5 <120> Productos biológicos

<130> G0033-WO01

<160> 91

10 <170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 98

15 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

20 Lys Val

<210> 2

<211>110

<212> PRT

25 <213> Homo sapiens

<400> 2

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

30

ES 2 564 389 T3

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
 100 105 110

<210> 3

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp  
 1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 85 90 95

10 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 100 105

<210> 4

<211> 208

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CH1CH2

20 <400> 4

ES 2 564 389 T3

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
85 90 95

Lys Val Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
100 105 110

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
115 120 125

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn  
130 135 140

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
145 150 155 160

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
165 170 175

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
180 185 190

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
195 200 205

<210> 5

<211> 217

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

ES 2 564 389 T3

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 6  
 <211> 315  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CH1CH2CH3

10 <400> 6



ES 2 564 389 T3

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Lys Val Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 100 105 110

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 115 120 125

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn  
 130 135 140

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 145 150 155 160

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
 165 170 175

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
 180 185 190

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
 195 200 205

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

ES 2 564 389 T3

210

215

220

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 225 230 235 240

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 245 250 255

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 260 265 270

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 275 280 285

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 290 295 300

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 305 310 315

<210> 7

<211> 330

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100 105 110

10



# ES 2 564 389 T3

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Ser Thr Ala Ser  
 210 215 220

ES 2 564 389 T3

Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Thr Ala Gly Ser Ser Gly Gly Ala  
 225 230 235 240

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Thr Thr Ala Gly Gly Ser Ala Ser Gly Ser  
 245 250 255

Gly Ser Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ala Ser Ser Gly Gly Ala Ser  
 260 265 270

Gly Ala Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490

- 5 <210> 9
- <211> 523
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

ES 2 564 389 T3

<220>

<223> Formato 1a

5 <400> 9

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

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
20 25 30

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

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

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
65 70 75 80

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

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

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

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

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
165 170 175

ES 2 564 389 T3

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Ser Thr Ala Ser Gly  
225 230 235 240

Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Thr Ala Gly Ser Ser Gly Gly Ala Gly  
245 250 255

Ser Ser Gly Gly Ser Thr Thr Ala Gly Gly Ser Ala Ser Gly Ser Gly  
260 265 270

Ser Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ala Ser Ser Gly Gly Ala Ser Gly  
275 280 285

Ala Ser Gly Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro  
290 295 300

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
305 310 315 320

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
325 330 335

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn  
340 345 350

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
355 360 365

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
370 375 380

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
385 390 395 400

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
405 410 415

ES 2 564 389 T3

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp  
 420 425 430

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 435 440 445

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 450 455 460

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 465 470 475 480

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 485 490 495

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 500 505 510

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 515 520

<210> 10  
 <211> 508  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Formato 1b

10 <400> 10

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala  
 1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 20 25 30

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

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

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 65 70 75 80

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



ES 2 564 389 T3

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

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

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

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 165 170 175

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Ser Thr Ala Ser Gly  
 225 230 235 240

Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Thr Ala Gly Ser Ser Gly Gly Ala Gly  
 245 250 255

Ser Ser Gly Gly Ser Thr Thr Ala Gly Gly Ser Ala Ser Gly Ser Gly  
 260 265 270

Ser Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ala Ser Ser Gly Gly Ala Ser Gly  
 275 280 285

Ala Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 290 295 300

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 305 310 315 320

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
 325 330 335

ES 2 564 389 T3

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 340 345 350

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 355 360 365

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 370 375 380

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 385 390 395 400

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 405 410 415

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 420 425 430

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 435 440 445

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 450 455 460

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 465 470 475 480

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 485 490 495

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 500 505

<210> 11  
 <211> 514  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Formato 2a

10 <400> 11

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

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 20 25 30

ES 2 564 389 T3

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

ES 2 564 389 T3

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 275 280 285

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 290 295 300

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 305 310 315 320

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 325 330 335

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 340 345 350

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 355 360 365

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly  
 370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 385 390 395 400

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 405 410 415

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 420 425 430

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 435 440 445

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 450 455 460

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 465 470 475 480

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 485 490 495

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 500 505 510

Gly Lys

<210> 12

<211> 499

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Formato 2b

10

<400> 12

# ES 2 564 389 T3

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

ES 2 564 389 T3

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 195 200 205

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 210 215 220

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 225 230 235 240

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 245 250 255

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 260 265 270

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 275 280 285

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 290 295 300

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 305 310 315 320

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 325 330 335

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 340 345 350

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly  
 355 360 365

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 385 390 395 400

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 405 410 415

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 420 425 430

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

ES 2 564 389 T3

435

440

445

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 450 455 460

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 465 470 475 480

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 485 490 495

Pro Gly Lys

<210> 13

<211> 484

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Formato 2c

<400> 13

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gly  
 100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 115 120 125

5

10

ES 2 564 389 T3

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser  
 130 135 140

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 145 150 155 160

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
 165 170 175

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
 180 185 190

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
 195 200 205

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
 210 215 220

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
 225 230 235 240

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 245 250 255

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 260 265 270

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 275 280 285

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 290 295 300

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 305 310 315 320

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 325 330 335

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 340 345 350

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 355 360 365

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln



ES 2 564 389 T3

370

375

380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
385 390 395 400

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 14

<211> 98

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr  
65 70 75 80

10 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
85 90 95

Thr Val

<210> 15

<211> 109

15 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

ES 2 564 389 T3

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
20 25 30

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val  
35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
50 55 60

Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln  
65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly  
85 90 95

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
100 105

<210> 16

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu  
1 5 10 15

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
35 40 45

10 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
100 105

<210> 17

15 <211> 207

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> CH1CH2

<400> 17

# ES 2 564 389 T3

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Thr Val Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 100 105 110

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 115 120 125

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp  
 130 135 140

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 145 150 155 160

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val  
 165 170 175

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 180 185 190

Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
 195 200 205

5 <210> 18  
 <211> 216  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10 <400> 18

# ES 2 564 389 T3

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 20 25 30

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val  
 35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 50 55 60

Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln  
 65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly  
 85 90 95

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro  
 100 105 110

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr  
 115 120 125

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 130 135 140

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 145 150 155 160

Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
 165 170 175

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
 180 185 190

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
 195 200 205

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

5 <210> 19  
 <211> 314  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> CH1CH2CH3

<400> 19

# ES 2 564 389 T3

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
1			5						10					15	
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55						60			
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr
65					70					75					80
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
				85						90				95	
Thr	Val	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
			100					105						110	
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
		115					120					125			
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp
						135					140				

ES 2 564 389 T3

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
145 150 155 160

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val  
165 170 175

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
180 185 190

Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly  
195 200 205

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu  
210 215 220

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
225 230 235 240

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
245 250 255

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
260 265 270

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
275 280 285

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
290 295 300

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
305 310

<210> 20  
<211> 326  
5 <212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 20

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
1 5 10 15

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

ES 2 564 389 T3

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

ES 2 564 389 T3

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325

<210> 21  
 <211> 491  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Formato 1c

10 <400> 21

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 20 25 30

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val  
 35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 50 55 60

Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln  
 65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly  
 85 90 95

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro  
 100 105 110

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr  
 115 120 125

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 130 135 140



# ES 2 564 389 T3

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 145 150 155 160

Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Scr Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
 165 170 175

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
 180 185 190

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
 195 200 205

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Ser Thr Ala Ser Gly  
 210 215 220

Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Thr Ala Gly Ser Ser Gly Gly Ala Gly  
 225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Ser Thr Thr Ala Gly Gly Ser Ala Ser Gly Ser Gly  
 245 250 255

Scr Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ala Ser Ser Gly Gly Ala Ser Gly  
 260 265 270

Ala Ser Gly Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 275 280 285

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 290 295 300

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn  
 305 310 315 320

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 325 330 335

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
 340 345 350

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
 355 360 365

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
 370 375 380

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu



# ES 2 564 389 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Ser Thr Ala Ser Gly Ser Gly Ser Gly  
 225 230 235 240

Gly Ser Gly Thr Ala Gly Ser Ser Gly Gly Ala Gly Ser Ser Gly Gly  
 245 250 255

Ser Thr Thr Ala Gly Gly Ser Ala Ser Gly Ser Gly Ser Thr Gly Ser  
 260 265 270

Gly Thr Gly Gly Ala Ser Ser Gly Gly Ala Ser Gly Ala Ser Gly Glu  
 275 280 285

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala  
 290 295 300

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 305 310 315 320

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 325 330 335

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

ES 2 564 389 T3

	340		345		350															
	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe				
			355					360					365							
	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly				
		370					375					380								
	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile				
	385					390					395					400				
	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val				
					405					410					415					
	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser				
				420					425					430						
	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu				
			435					440					445							
	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro				
		450					455					460								
	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val				
	465					470					475					480				
	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met				
					485					490					495					
	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser				
				500					505					510						
	Pro	Gly	Lys																	
			515																	
	<210>	23																		
	<211>	503																		
5	<212>	PRT																		
	<213>	Secuencia artificial																		
	<220>																			
	<223>	Formato 1b																		
10	<400>	23																		
	Glu	Arg	Lys	Ser	Ser	Val	Glu	Ser	Pro	Pro	Ser	Pro	Ala	Pro	Pro	Val				
	1				5					10					15					

ES 2 564 389 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Ser Thr Ala Ser Gly Ser Gly Ser Gly  
 225 230 235 240

Gly Ser Gly Thr Ala Gly Ser Ser Gly Gly Ala Gly Ser Ser Gly Gly  
 245 250 255

Ser Thr Thr Ala Gly Gly Ser Ala Ser Gly Ser Gly Ser Thr Gly Ser

ES 2 564 389 T3

260 265 270

Gly Thr Gly Gly Ala Ser Ser Gly Gly Ala Ser Gly Ala Ser Gly Ala  
 275 280 285

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 290 295 300

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 305 310 315 320

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 325 330 335

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe  
 340 345 350

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp  
 355 360 365

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
 370 375 380

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg  
 385 390 395 400

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
 405 410 415

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 420 425 430

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 435 440 445

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 450 455 460

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 465 470 475 480

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 485 490 495

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 500

<210> 24  
 <211> 506  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Formato 2a

10 <400> 24

ES 2 564 389 T3

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

# ES 2 564 389 T3

195	200	205
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn 210	215	220
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp 225	230	235
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro 245	250	255
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu 260	265	270
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn 275	280	285
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile 290	295	300
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr 305	310	315
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys 325	330	335
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys 340	345	350
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu 355	360	365
Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser 370	375	380
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 385	390	395
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu 405	410	415
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr 420	425	430
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn 435	440	445



ES 2 564 389 T3

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 450 455 460

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 465 470 475 480

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 485 490 495

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 500 505

<210> 25  
 <211> 494  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Formato 2b

10

<400> 25

Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Ser Pro Pro Ser Pro Ala Pro Pro Val  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

# ES 2 564 389 T3

130	135	140
Gly Ser Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro 145	150	155
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys 165	170	175
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp 180	185	190
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu 195	200	205
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val 210	215	220
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn 225	230	235
Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly 245	250	255
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu 260	265	270
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr 275	280	285
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn 290	295	300
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe 305	310	315
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn 325	330	335
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr 340	345	350
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly 355	360	365
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly 370	375	380

ES 2 564 389 T3

Gly Gly Ser Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
385 390 395 400

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
405 410 415

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
420 425 430

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp  
435 440 445

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
450 455 460

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
465 470 475 480

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
485 490

<210> 26  
<211> 482  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Formato 2c

10 <400> 26

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
20 25 30

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val  
35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
50 55 60

Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln  
65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly

# ES 2 564 389 T3

	85	90		95
Leu Pro Ala	Pro Ile Glu Lys Thr 100	Ile Ser Lys Thr 105	Lys Gly Gly Gly	110
Gly Ser Gly	Gly Gly Ser 115	Gly Gly Gly Ser 120	Gly Gly Ser 125	Gly Gly Gly
Ser Gly Gly	Gly Ser Ala Pro Pro Val Ala 130	135	Gly Pro Ser Val Phe 140	
Leu Phe Pro	Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro 145	150	155	160
Glu Val Thr	Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val 165	170		175
Gln Phe Asn	Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr 180	185	190	
Lys Pro Arg	Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val 195	200	205	
Leu Thr Val	Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys 210	215	220	
Lys Val Ser	Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser 225	230	235	240
Lys Thr Lys	Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro 245	250		255
Ser Arg Glu	Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val 260	265	270	
Lys Gly Phe	Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly 275	280	285	
Gln Pro Glu	Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp 290	295	300	
Gly Ser Phe	Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp 305	310	315	320
Gln Gln Gly	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His 325	330	335	

ES 2 564 389 T3

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly  
 340 345 350

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 355 360 365

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met  
 420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 465 470 475 480

Gly Lys

<210> 27

<211> 98

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15

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

10 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Arg Val

ES 2 564 389 T3

<210> 28  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 28

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

10

<210> 29  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 29

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

20

<210> 30  
 <211> 208

ES 2 564 389 T3

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> CH1CH2

<400> 30

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Arg Val Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 100 105 110

10 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 115 120 125

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys  
 130 135 140

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 145 150 155 160

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
 165 170 175

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
 180 185 190

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
 195 200 205

15 <210> 31  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 31

ES 2 564 389 T3

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

5 <210> 32  
 <211> 315  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> CH1CH2CH3  
 <400> 32



# ES 2 564 389 T3

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
85 90 95

ES 2 564 389 T3

Arg Val Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 100 105 110

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 115 120 125

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys  
 130 135 140

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 145 150 155 160

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
 165 170 175

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
 180 185 190

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
 195 200 205

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu  
 210 215 220

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 225 230 235 240

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu  
 245 250 255

Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 260 265 270

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 275 280 285

Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe  
 290 295 300

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 305 310 315

<210> 33

<211> 377

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

# ES 2 564 389 T3

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro  
 100 105 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg  
 115 120 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys  
 130 135 140

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro  
 145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr  
 195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 225 230 235 240

ES 2 564 389 T3

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln  
 260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile  
 340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln  
 355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 370 375

<210> 34  
 <211> 493  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Formato 1c

10 <400> 34

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu



ES 2 564 389 T3

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln  
305 310 315 320

Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu  
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
370 375 380

Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
385 390 395 400

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln  
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly  
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
450 455 460

Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
465 470 475 480

Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
485 490

<210> 35

<211> 617

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Formato 1a

10

<400> 35

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys

# ES 2 564 389 T3

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

ES 2 564 389 T3

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser  
 260 265 270  
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Ser Thr Ala Ser Gly Ser  
 275 280 285  
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Thr Ala Gly Ser Ser Gly Gly Ala Gly Ser  
 290 295 300  
 Ser Gly Gly Ser Thr Thr Ala Gly Gly Ser Ala Ser Gly Ser Gly Ser  
 305 310 315 320  
 Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ala Ser Ser Gly Gly Ala Ser Gly Ala  
 325 330 335  
 Ser Gly Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro  
 340 345 350  
 Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg  
 355 360 365  
 Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys  
 370 375 380  
 Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro  
 385 390 395 400  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 405 410 415  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 420 425 430  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr  
 435 440 445  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 450 455 460  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 465 470 475 480  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 485 490 495



ES 2 564 389 T3

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln  
500 505 510

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
515 520 525

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
530 535 540

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
545 550 555 560

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
565 570 575

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile  
580 585 590

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln  
595 600 605

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
610 615

<210> 36  
<211> 555  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Formato 1b

<400> 36

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Ser Pro Arg Ser  
1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Ser Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro  
20 25 30

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro Glu  
35 40 45

Pro Lys Ser Ser Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro Ala Pro  
50 55 60

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
65 70 75 80



ES 2 564 389 T3

Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ala Ser Ser Gly Gly Ala Ser Gly Ala  
 325 330 335

Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 340 345 350

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 355 360 365

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys  
 370 375 380

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 385 390 395 400

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
 405 410 415

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
 420 425 430

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
 435 440 445

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu  
 450 455 460

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 465 470 475 480

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu  
 485 490 495

Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 500 505 510

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 515 520 525

Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe  
 530 535 540

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 545 550 555

<210> 37  
 <211> 608  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Formato 2a

10 <400> 37

# ES 2 564 389 T3

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys  
 1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro  
 20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu  
 35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala Pro  
 50 55 60

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 65 70 75 80

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

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp  
 100 105 110

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 115 120 125

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 130 135 140

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 145 150 155 160

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gly Gly Gly  
 165 170 175

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 180 185 190

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His  
 195 200 205

ES 2 564 389 T3

Thr Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro  
 210 215 220

Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys  
 225 230 235 240

Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro  
 245 250 255

Arg Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 260 265 270

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 275 280 285

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe  
 290 295 300

Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 305 310 315 320

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 325 330 335

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 340 345 350

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr  
 355 360 365

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 370 375 380

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 385 390 395 400

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro  
 405 410 415

Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 420 425 430

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 435 440 445

ES 2 564 389 T3

Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg  
 450 455 460

Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly  
 465 470 475 480

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 485 490 495

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 500 505 510

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 515 520 525

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 530 535 540

Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp  
 545 550 555 560

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 565 570 575

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 580 585 590

Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 595 600 605

<210> 38

<211> 546

5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Formato 2b

10

<400> 38

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Ser Pro Arg Ser  
 1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Ser Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro  
 20 25 30

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro Glu  
 35 40 45

# ES 2 564 389 T3

Pro Lys Ser Ser Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro Ala Pro  
 50 55 60

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 65 70 75 80

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

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp  
 100 105 110

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 115 120 125

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 130 135 140

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 145 150 155 160

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gly Gly Gly  
 165 170 175

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 180 185 190

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 195 200 205

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 210 215 220

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
 225 230 235 240

Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 245 250 255

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val  
 260 265 270

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 275 280 285

# ES 2 564 389 T3

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 290 295 300

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 305 310 315 320

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 325 330 335

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly  
 340 345 350

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp  
 355 360 365

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 370 375 380

Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 385 390 395 400

Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly  
 405 410 415

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 420 425 430

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 435 440 445

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 450 455 460

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 465 470 475 480

Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met  
 485 490 495

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 500 505 510

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 515 520 525

Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 530 535 540

Gly Lys  
 545

- 5 <210> 39
- <211> 484
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial



ES 2 564 389 T3

<220>

<223> Formato 2c

<400> 39

5

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gly  
 100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser  
 130 135 140

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 145 150 155 160

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
 165 170 175

ES 2 564 389 T3

Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
 180 185 190

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val  
 195 200 205

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
 210 215 220

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
 225 230 235 240

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 245 250 255

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 260 265 270

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 275 280 285

Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp  
 290 295 300

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 305 310 315 320

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 325 330 335

Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 340 345 350

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 355 360 365

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 370 375 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
 385 390 395 400

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 405 410 415

Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro

ES 2 564 389 T3

420

425

430

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val  
 450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 40

<211> 98

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr  
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

10 Arg Val

<210> 41

<211> 110

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 41

ES 2 564 389 T3

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
100 105 110

<210> 42

<211> 107

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu  
1 5 10 15

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly  
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
85 90 95

10

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
100 105

<210> 43

<211> 208

<212> PRT

15

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CH1CH2

ES 2 564 389 T3

<400> 43

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr  
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Arg Val Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 100 105 110

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 115 120 125

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn  
 130 135 140

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 145 150 155 160

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
 165 170 175

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
 180 185 190

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
 195 200 205

5

<210> 44  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10

<400> 44

# ES 2 564 389 T3

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 210 215

5 <210> 45  
 <211> 315  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> CH1CH2CH3

<400> 45

# ES 2 564 389 T3

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

ES 2 564 389 T3

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
 195 200 205

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu  
 210 215 220

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 225 230 235 240

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 245 250 255

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 260 265 270

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly  
 275 280 285

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 290 295 300

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 305 310 315

<210> 46  
 <211> 327  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 46

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

10 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr  
 65 70 75 80



ES 2 564 389 T3

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
85 90 95

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

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe  
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys  
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
325

<210> 47

5 <211> 493

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Formato 1c

ES 2 564 389 T3

<400> 47

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val  
 180 185 190

ES 2 564 389 T3

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Ser Ser Thr Ala Ser  
 210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Thr Ala Gly Ser Ser Gly Gly Ala  
 225 230 235 240

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Thr Thr Ala Gly Gly Ser Ala Ser Gly Ser  
 245 250 255

Gly Ser Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ala Ser Ser Gly Gly Ala Ser  
 260 265 270

Gly Ala Ser Gly Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln  
 305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 355 360 365

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 385 390 395 400

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

ES 2 564 389 T3

435

440

445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
450 455 460

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
485 490

<210> 48

<211> 517

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Formato 1a

10

<400> 48

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe  
1 5 10 15

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

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

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
50 55 60

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

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

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

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

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

ES 2 564 389 T3

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

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu  
 180 185 190

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

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

Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Ser Ser Thr Ala Ser Gly Ser Gly Ser  
 225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Thr Ala Gly Ser Ser Gly Gly Ala Gly Ser Ser Gly  
 245 250 255

Gly Ser Thr Thr Ala Gly Gly Ser Ala Ser Gly Ser Gly Ser Thr Gly  
 260 265 270

Ser Gly Thr Gly Gly Ala Ser Ser Gly Gly Ala Ser Gly Ala Ser Gly  
 275 280 285

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe  
 290 295 300

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 305 310 315 320

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
 325 330 335

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 340 345 350

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser  
 355 360 365

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
 370 375 380

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

ES 2 564 389 T3

385 390 395 400

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
405 410 415

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln  
420 425 430

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
435 440 445

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
450 455 460

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu  
465 470 475 480

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
485 490 495

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
500 505 510

Leu Ser Leu Gly Lys  
515

<210> 49  
<211> 505  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Formato 1b

10 <400> 49

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Ser Pro Ser Ser Pro Ala Pro Glu Phe  
1 5 10 15

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

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

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
50 55 60

ES 2 564 389 T3

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





ES 2 564 389 T3

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



ES 2 564 389 T3

<400> 51

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Ser Pro Ser Ser Pro Ala Pro Glu Phe  
 1 5 10 15

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

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

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 50 55 60

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

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

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

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gly Gly Ser Gly  
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 130 135 140

Gly Gly Ser Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 145 150 155 160

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 165 170 175

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

5

# ES 2 564 389 T3

180	185	190
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 195 200 205		
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr 210 215 220		
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val 225 230 235 240		
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala 245 250 255		
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln 260 265 270		
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly 275 280 285		
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro 290 295 300		
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser 305 310 315 320		
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 325 330 335		
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His 340 345 350		
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly 355 360 365		
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser 370 375 380		
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu 385 390 395 400		
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys 405 410 415		
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser 420 425 430		

ES 2 564 389 T3

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 435 440 445

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 450 455 460

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 465 470 475 480

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 485 490 495

<210> 52  
 <211> 484  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Formato 2c

10

<400> 52

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gly  
 100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser

ES 2 564 389 T3

130 135 140

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 145 150 155 160

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro  
 165 170 175

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
 180 185 190

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
 195 200 205

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
 210 215 220

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr  
 225 230 235 240

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 245 250 255

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 260 265 270

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 275 280 285

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 290 295 300

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 305 310 315 320

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 325 330 335

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 340 345 350

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 355 360 365

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 370 375 380

ES 2 564 389 T3

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
385 390 395 400

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr  
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
465 470 475 480

Ser Leu Gly Lys

<210> 53

<211> 15

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

10 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
1 5 10 15

<210> 54

<211> 12

15 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

20 Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro  
1 5 10

<210> 55

<211> 62

25 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys  
1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro  
20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu  
35 40 45

30 Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro  
50 55 60

<210> 56

ES 2 564 389 T3

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

5 <400> 56

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro  
1 5 10

<210> 57  
<211> 3  
<212> PRT  
<213> Artificial

10

<220>  
<223> Bisagra truncada

<400> 57

Pro Cys Pro  
1

20

<210> 58  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial

25

<220>  
<223> Cys-Ser de la bisagra de IgG1

<400> 58

30

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro  
1 5 10 15

<210> 59  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial

35

<220>  
<223> Cys-Ser de la bisagra de IgG2

40

<400> 59

Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Ser Pro Pro Ser Pro  
1 5 10

45

<210> 60  
<211> 62  
<212> PRT  
<213> Artificial

50

<220>  
<223> Cys-Ser de la bisagra de IgG3

<400> 60



ES 2 564 389 T3

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Ser Pro Arg Ser  
 1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Ser Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro  
 20 25 30

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro Glu  
 35 40 45

Pro Lys Ser Ser Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro  
 50 55 60

5 <210> 61  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> Cys-Ser de la bisagra de IgG4  
 <400> 61

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Ser Pro Ser Ser Pro  
 1 5 10

15 <210> 62  
 <211> 59  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

20 <220>  
 <223> Conector largo  
 <400> 62

Gly Gly Ser Ser Thr Ala Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Thr  
 1 5 10 15

25 Ala Gly Ser Ser Gly Gly Ala Gly Ser Ser Gly Gly Ser Thr Thr Ala  
 20 25 30

Gly Gly Ser Ala Ser Gly Ser Gly Ser Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly  
 35 40 45

Ala Ser Ser Gly Gly Ala Ser Gly Ala Ser Gly  
 50 55

30 <210> 63  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

35 <220>  
 <223> Conector corto  
 <400> 63

ES 2 564 389 T3

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 20 25

5 <210> 64  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 64

Glu Leu Gln Leu Glu Glu Ser Cys Ala Glu Ala Gln Asp Gly Glu Leu  
 1 5 10 15

10 Asp  
 <210> 65  
 <211> 26  
 <212> PRT  
 15 <213> Homo sapiens

<400> 65

Gly Leu Trp Thr Thr Ile Thr Ile Phe Ile Thr Leu Phe Leu Leu Ser  
 1 5 10 15

20 Val Cys Tyr Ser Ala Thr Val Thr Phe Phe  
 20 25  
 <210> 66  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

25 <400> 66

Lys Val Lys Trp Ile Phe Ser Ser Val Val Asp Leu Lys Gln Thr Ile  
 1 5 10 15

Ile Pro Asp Tyr Arg Asn Met Ile Gly Gln Gly Ala  
 20 25

30 <210> 67  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

35 <400> 67

Glu Leu Gln Leu Glu Glu Ser Cys Ala Glu Ala Gln Asp Gly Glu Leu  
 1 5 10 15

Asp

40 <210> 68  
 <211> 26  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 68

ES 2 564 389 T3

Gly Leu Trp Thr Thr Ile Thr Ile Phe Ile Thr Leu Phe Leu Leu Ser  
 1 5 10 15

Val Cys Tyr Ser Ala Thr Ile Thr Phe Phe  
 20 25

5 <210> 69  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10 <400> 69

Lys Val Lys Trp Ile Phe Ser Ser Val Val Asp Leu Lys Gln Thr Ile  
 1 5 10 15

Val Pro Asp Tyr Arg Asn Met Ile Arg Gln Gly Ala  
 20 25

15 <210> 70  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 70

Glu Leu Gln Leu Glu Glu Ser Cys Ala Glu Ala Gln Asp Gly Glu Leu  
 1 5 10 15

20 Asp

<210> 71  
 <211> 26  
 <212> PRT  
 25 <213> Homo sapiens

<400> 71

Gly Leu Trp Thr Thr Ile Thr Ile Phe Ile Thr Leu Phe Leu Leu Ser  
 1 5 10 15

Val Cys Tyr Ser Ala Thr Val Thr Phe Phe  
 20 25

30 <210> 72  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

35 <400> 72

Lys Val Lys Trp Ile Phe Ser Ser Val Val Asp Leu Lys Gln Thr Ile  
 1 5 10 15

Ile Pro Asp Tyr Arg Asn Met Ile Gly Gln Gly Ala  
 20 25

40 <210> 73  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

ES 2 564 389 T3

<400> 73

Glu Gly Glu Val Ser Ala Asp Glu Glu Gly Phe Glu  
 1 5 10

5 <210> 74  
 <211> 26  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10 <400> 74

Asn Leu Trp Ala Thr Ala Ser Thr Phe Ile Val Leu Phe Leu Leu Ser  
 1 5 10 15

Leu Phe Tyr Ser Thr Thr Val Thr Leu Phe  
 20 25

15 <210> 75  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

20 <400> 75

Lys Val Lys  
 1

25 <210> 76  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

30 <400> 76

Asp Asp Tyr Thr Thr Phe Asp Asp Val Gly  
 1 5 10

35 <210> 77  
 <211> 26  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

40 <400> 77

Ser Leu Trp Thr Thr Leu Ser Thr Phe Val Ala Leu Phe Ile Leu Thr  
 1 5 10 15

Leu Leu Tyr Ser Gly Ile Val Thr Phe Ile  
 20 25

45 <210> 78  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 78

Lys Val Lys  
 1

50 <210> 79  
 <211> 32  
 <212> PRT

ES 2 564 389 T3

<213> Homo sapiens

<400> 79

Gly Ser Cys Ser Val Ala Asp Trp Gln Met Pro Pro Pro Tyr Val Val  
1 5 10 15

5 Leu Asp Leu Pro Gln Glu Thr Leu Glu Glu Glu Thr Pro Gly Ala Asn  
20 25 30

<210> 80

<211> 27

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 80

Leu Trp Pro Thr Thr Ile Thr Phe Leu Thr Leu Phe Leu Leu Ser Leu  
1 5 10 15

Phe Tyr Ser Thr Ala Leu Thr Val Thr Ser Val  
20 25

15

<210> 81

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 81

Arg Gly Pro Ser Gly Asn Arg Glu Gly Pro Gln Tyr  
1 5 10

25

<210> 82

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 82

Gly Ser Cys Cys Val Ala Asp Trp Gln Met Pro Pro Pro Tyr Val Val  
1 5 10 15

Leu Asp Leu Pro Gln Glu Thr Leu Glu Glu Glu Thr Pro Gly Ala Asn  
20 25 30

35

<210> 83

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 83

Leu Trp Pro Thr Thr Ile Thr Phe Leu Thr Leu Phe Leu Leu Ser Leu  
1 5 10 15

Phe Tyr Ser Thr Ala Leu Thr Val Thr Ser Val  
20 25

45

<210> 84

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 564 389 T3

<400> 84  
Arg Gly Pro Ser Gly Lys Arg Glu Gly Pro Gln Tyr  
1 5 10

5 <210> 85  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

10 <400> 85  
Glu Leu Asp Val Cys Val Glu Glu Ala Glu Gly Glu Ala Pro Trp  
1 5 10 15

15 <210> 86  
<211> 27  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

20 <400> 86  
Thr Trp Thr Gly Leu Cys Ile Phe Ala Ala Leu Phe Leu Leu Ser Val  
1 5 10 15

Ser Tyr Ser Ala Ala Leu Thr Leu Leu Met Val  
20 25

25 <210> 87  
<211> 26  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 87  
Gln Arg Phe Leu Ser Ala Thr Arg Gln Gly Arg Pro Gln Thr Ser Leu  
1 5 10 15

30 Asp Tyr Thr Asn Val Leu Gln Pro His Ala  
20 25

35 <210> 88  
<211> 500  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Formato 2b murino

40 <400> 88

ES 2 564 389 T3

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

ES 2 564 389 T3

Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe  
 225 230 235 240

Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr  
 245 250 255

Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu  
 260 265 270

Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys  
 275 280 285

Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn  
 290 295 300

Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp  
 305 310 315 320

Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys  
 325 330 335

Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly  
 340 345 350

Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys  
 355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln  
 385 390 395 400

Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val  
 405 410 415

Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val  
 420 425 430

Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu  
 435 440 445

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg  
 450 455 460

Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val  
 465 470 475 480

Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg  
 485 490 495

Thr Pro Gly Lys  
 500

<210> 89



ES 2 564 389 T3

<211> 506  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

5 <220>  
 <223> Formato 2a murino

<400> 89

Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu  
 1 5 10 15

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

Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 35 40 45

Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu  
 50 55 60

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

Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser  
 85 90 95

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro  
 100 105 110

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 130 135 140

Gly Ser Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Ala Pro Asn  
 145 150 155 160

10

ES 2 564 389 T3

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp  
 165 170 175  
 Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 180 185 190  
 Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn  
 195 200 205  
 Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn  
 210 215 220  
 Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp  
 225 230 235 240  
 Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro  
 245 250 255  
 Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala  
 260 265 270  
 Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys  
 275 280 285  
 Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile  
 290 295 300  
 Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn  
 305 310 315 320  
 Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys  
 325 330 335  
 Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys  
 340 345 350  
 Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe  
 355 360 365  
 Ser Arg Thr Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 370 375 380  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu

ES 2 564 389 T3

405

410

415

Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met  
 420 425 430

Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu  
 435 440 445

Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe  
 450 455 460

Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn  
 465 470 475 480

Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr  
 485 490 495

Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys  
 500 505

<210> 90

<211> 507

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Formato 1a murino

10

<400> 90

Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu  
 1 5 10 15

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

Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 35 40 45

Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu  
 50 55 60

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

Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser  
 85 90 95

ES 2 564 389 T3

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro  
 100 105 110

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

Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val  
 130 135 140

Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val  
 145 150 155 160

Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu  
 165 170 175

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

Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val  
 195 200 205

Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg  
 210 215 220

Thr Pro Gly Lys Gly Gly Ser Ser Thr Ala Ser Gly Ser Gly Ser Gly  
 225 230 235 240

Gly Ser Gly Thr Ala Gly Ser Ser Gly Gly Ala Gly Ser Ser Gly Gly  
 245 250 255

Ser Thr Thr Ala Gly Gly Ser Ala Ser Gly Ser Gly Ser Thr Gly Ser  
 260 265 270

Gly Thr Gly Gly Ala Ser Ser Gly Gly Ala Ser Gly Ala Ser Gly Pro  
 275 280 285

Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro  
 290 295 300

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr  
 305 310 315 320

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser  
 325 330 335

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His

ES 2 564 389 T3

340 345 350

Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile  
355 360 365

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn  
370 375 380

Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys  
385 390 395 400

Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu  
405 410 415

Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe  
420 425 430

Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu  
435 440 445

Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr  
450 455 460

Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg  
465 470 475 480

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His  
485 490 495

Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys  
500 505

<210> 91  
<211> 641  
5 <212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Fusión del dominio 1 de gp130

10 <400> 91

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

Leu Trp Leu Thr Asp Ala Arg Cys Glu Leu Leu Asp Pro Cys Gly Tyr  
20 25 30

ES 2 564 389 T3

Ile Ser Pro Glu Ser Pro Val Val Gln Leu His Ser Asn Phe Thr Ala  
 35 40 45

Val Cys Val Leu Lys Glu Lys Cys Met Asp Tyr Phe His Val Asn Ala  
 50 55 60

Asn Tyr Ile Val Trp Lys Thr Asn His Phe Thr Ile Pro Lys Glu Gln  
 65 70 75 80

Tyr Thr Ile Ile Asn Arg Thr Ala Ser Ser Val Thr Phe Thr Asp Ile  
 85 90 95

Ala Ser Leu Asn Ile Gln Leu Thr Cys Asn Ile Leu Thr Phe Gly Gln  
 100 105 110

Leu Glu Gln Asn Val Tyr Gly Ile Thr Ile Ile Ser Gly Ser Ser Ala  
 115 120 125

Val Pro Arg Asp Gly Gly Ser Lys Pro Gly Ile Cys Thr Val Pro Glu  
 130 135 140

Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr  
 145 150 155 160

Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys  
 165 170 175

Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val  
 180 185 190

His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe  
 195 200 205

Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 210 215 220

Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile  
 225 230 235 240

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val  
 245 250 255

Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser  
 260 265 270

ES 2 564 389 T3

Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu  
 275 280 285  
 Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro  
 290 295 300  
 Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val  
 305 310 315 320  
 Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu  
 325 330 335  
 His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser  
 340 345 350  
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Ser Thr Ala Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly  
 355 360 365  
 Ser Gly Thr Ala Gly Ser Ser Gly Gly Ala Gly Ser Ser Gly Gly Ser  
 370 375 380  
 Thr Thr Ala Gly Gly Ser Ala Ser Gly Ser Gly Ser Thr Gly Ser Gly  
 385 390 395 400  
 Thr Gly Gly Ala Ser Ser Gly Gly Ala Ser Gly Ala Ser Gly Val Pro  
 405 410 415  
 Arg Asp Gly Gly Ser Lys Pro Gly Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser  
 420 425 430  
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr  
 435 440 445  
 Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp  
 450 455 460  
 Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr  
 465 470 475 480  
 Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser  
 485 490 495  
 Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 500 505 510  
 Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys

ES 2 564 389 T3

	515					520										525			
Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr				
	530					535					540								
Ile	Pro	Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr				
545					550					555					560				
Cys	Met	Ile	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln				
				565					570					575					
Trp	Asn	Gly	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile	Met				
			580					585					590						
Asp	Thr	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Val	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln	Lys				
		595					600						605						
Ser	Asn	Trp	Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu				
	610					615					620								
Gly	Leu	His	Asn	His	His	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly				
625					630					635					640				
Lys																			



## REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido Fc monocatenario, en donde la secuencia desde el extremo amino al extremo carboxilo es:  
un primer dominio CH2 unido por su extremo carboxilo al extremo amino de un primer dominio CH3, y  
5 dicho primer dominio CH3 está unido por su extremo carboxilo a través de un conector de longitud aminoacídica que comprende repeticiones de una secuencia seleccionada de GS, GSGGS, GGGGS y GGGGS al extremo amino del segundo dominio CH2 que está unido por su extremo carboxilo al extremo amino del segundo dominio CH3,  
en donde los dominios Fc, en dicho polipéptido Fc monocatenario, consisten en dos dominios CH2 y dos dominios CH3, caracterizado por formar dichos dominios CH2 y CH3 un dominio Fc funcional dentro de la cadena polipeptídica, en la que un primer dominio CH2 está dimerizado con un segundo dominio CH2 y un primer dominio  
10 CH3 está dimerizado con un segundo dominio CH3 dentro de la cadena polipeptídica, y  
unido al extremo amino de un primer dominio CH2, de dicho polipéptido Fc monocatenario, está una molécula biológicamente activa seleccionada del grupo que consiste en: ácidos nucleicos, glúcidos, proteínas receptoras, avímeros, adnectinas, anticualinas, filómeros, aptámeros, agentes hemostáticos, citocinas y factores de crecimiento, interleucinas, interferones, factor- $\alpha$  de la necrosis tumoral, factor- $\beta$  de la necrosis tumoral y factores estimulantes de colonias.
- 15 2. Un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el conector entre el extremo carboxilo del primer dominio CH3 y el extremo amino del segundo dominio CH2 tiene entre 30 y 130 aminoácidos de longitud.
3. Un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el conector comprende uno o varios restos de cisteína.
- 20 4. Un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el conector comprende toda o parte de una secuencia bisagra de anticuerpo o de una secuencia bisagra de anticuerpo modificada.
5. Un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que cada dominio CH2 comprende la secuencia dada en la SEQ ID n.º 2 o la SEQ ID n.º 15 o la SEQ ID n.º 28 o la SEQ ID n.º 41.
6. Un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que cada dominio CH3 comprende la secuencia dada en la SEQ ID n.º 3 o la SEQ ID n.º 16 o la SEQ ID n.º 29 o la SEQ ID n.º 42.
- 25 7. Un polipéptido Fc monocatenario de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la molécula biológicamente activa y el polipéptido Fc monocatenario están unidos por un conector peptídico que tiene entre 1 y 100 aminoácidos de longitud.
8. Un polipéptido Fc monocatenario de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el conector comprende un resto de cisteína.
- 30 9. Un polipéptido Fc monocatenario de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la molécula biológicamente activa comprende uno o varios dominios del receptor gp130 de humano o fragmentos del mismo.
10. Un polipéptido Fc monocatenario de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende el dominio 1 del receptor gp130 de humano o un fragmento del mismo.
- 35 11. Un polipéptido Fc monocatenario de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, al que están unidas una o varias moléculas efectoras.
12. Una secuencia de ADN aislada que codifica el polipéptido Fc monocatenario de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
13. Un vector de clonación o de expresión que comprende una o varias secuencias de ADN de acuerdo con la reivindicación 12.
- 40 14. Una célula hospedadora que comprende uno o varios vectores de expresión o de clonación de acuerdo con la reivindicación 13.
15. Un procedimiento para la producción del polipéptido Fc monocatenario de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende el cultivo de la célula hospedadora de la reivindicación 14 y el aislamiento del polipéptido Fc monocatenario.
- 45 16. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido Fc monocatenario de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en combinación con uno o varios de un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende además otros ingredientes  
50 activos.

Figura 1

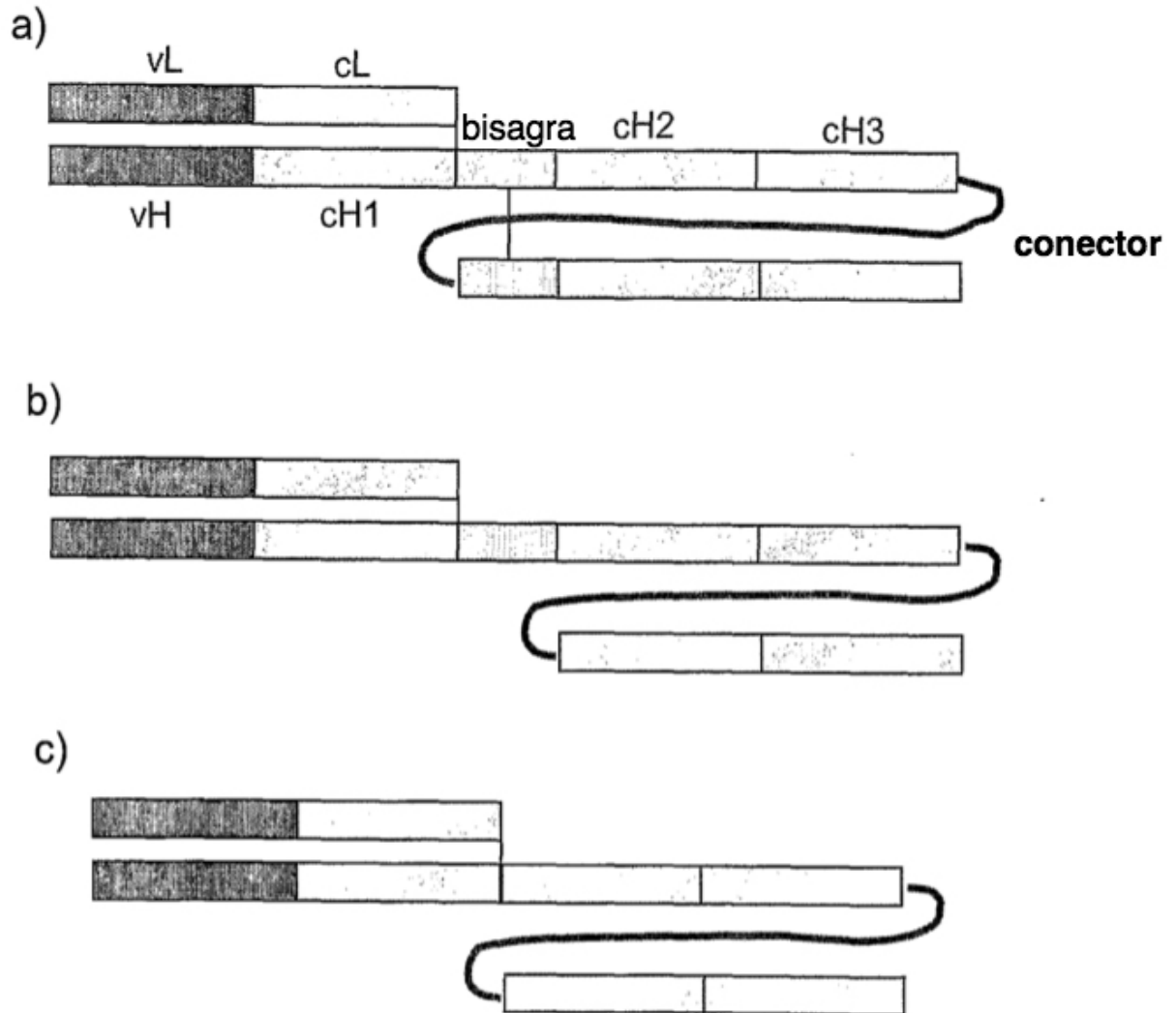
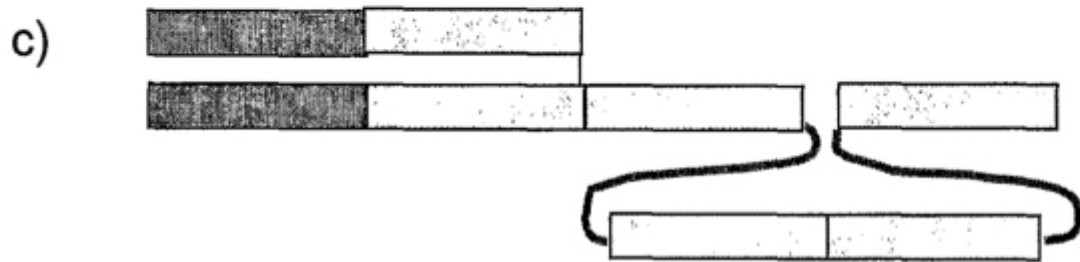
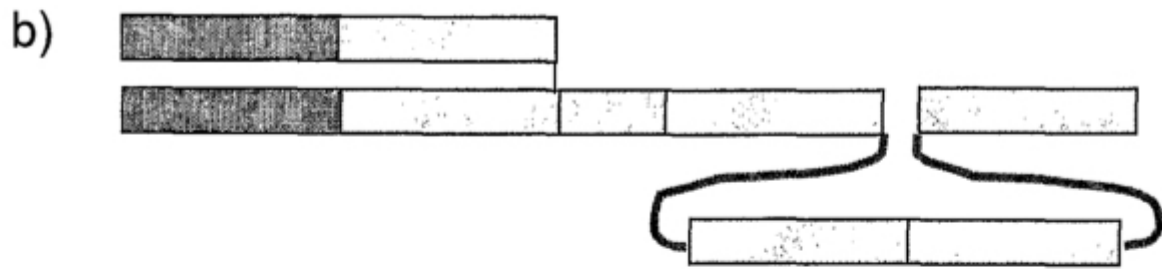
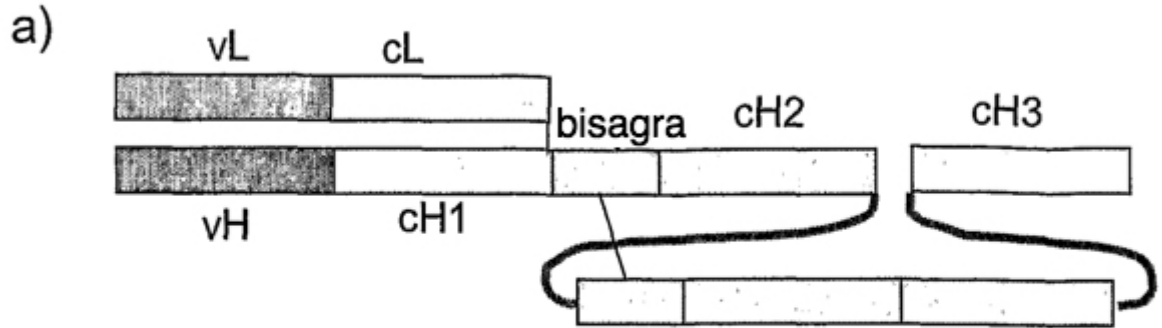
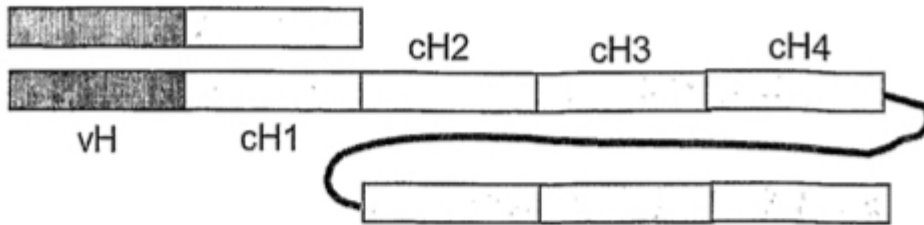


Figura 2

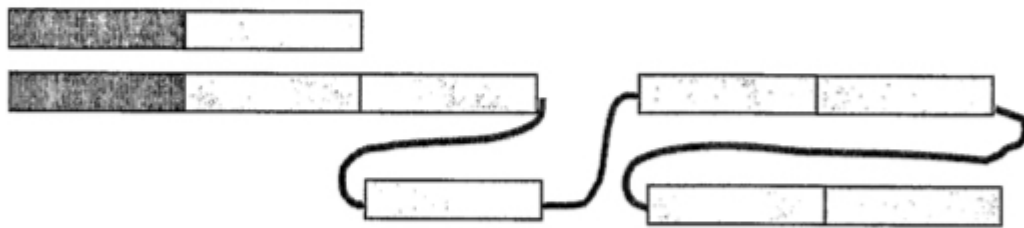


### Figura 3

a)



b)



c)

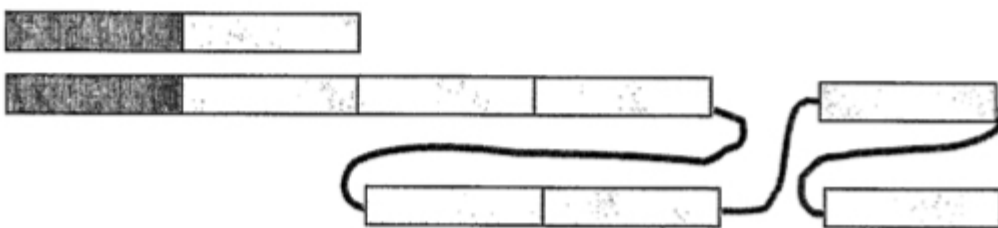


Figura 4a

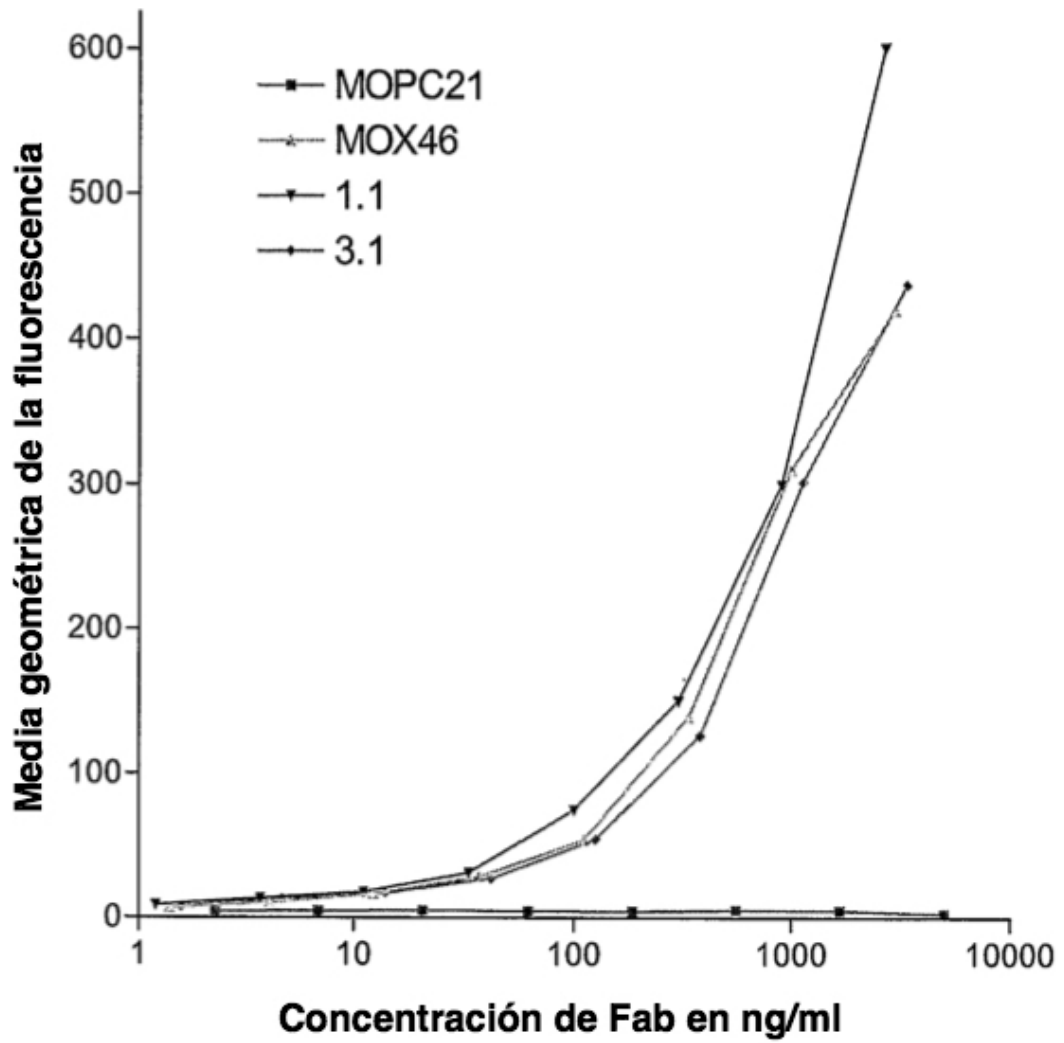


Figura 4b

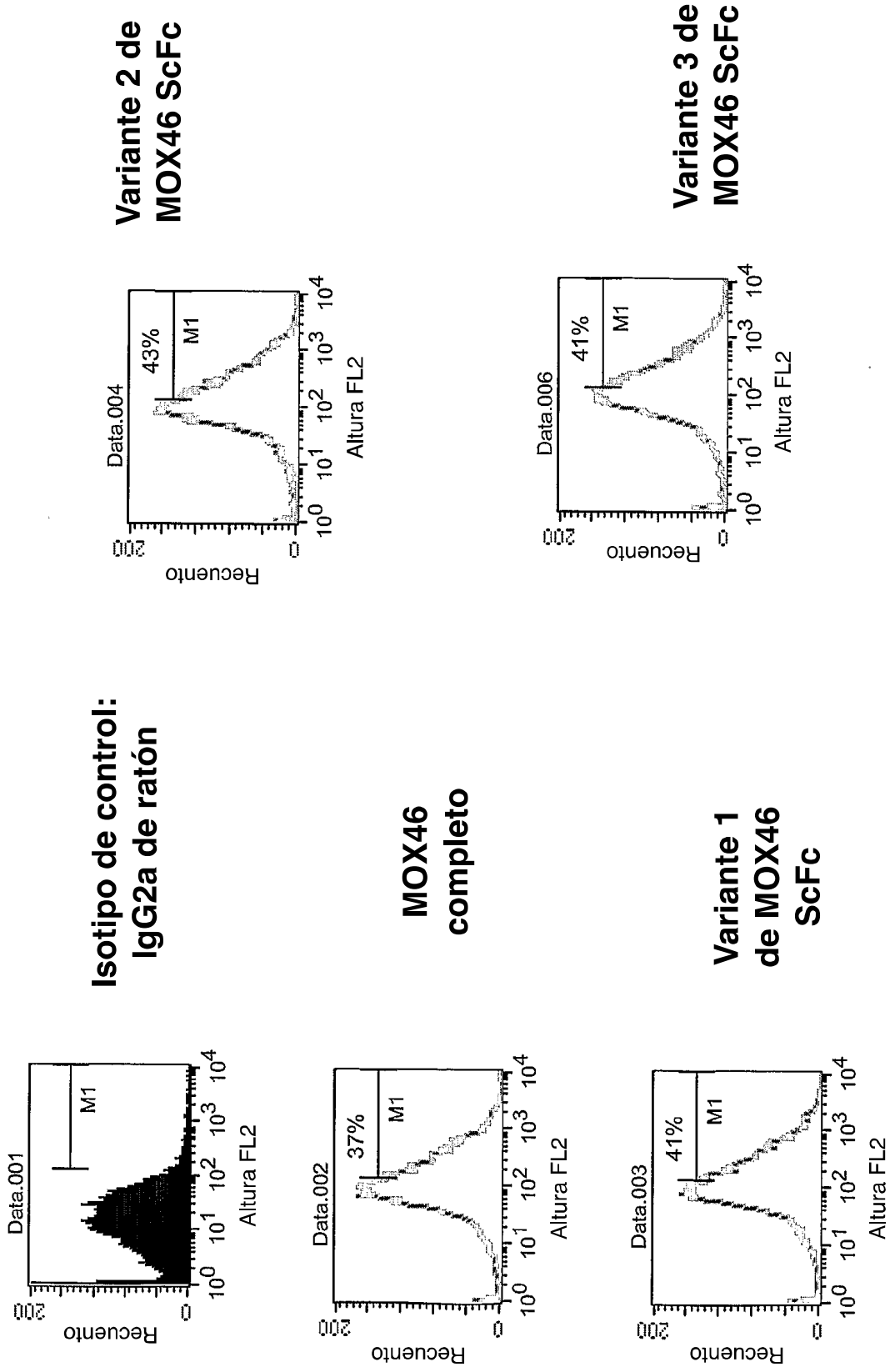


Figura 5a

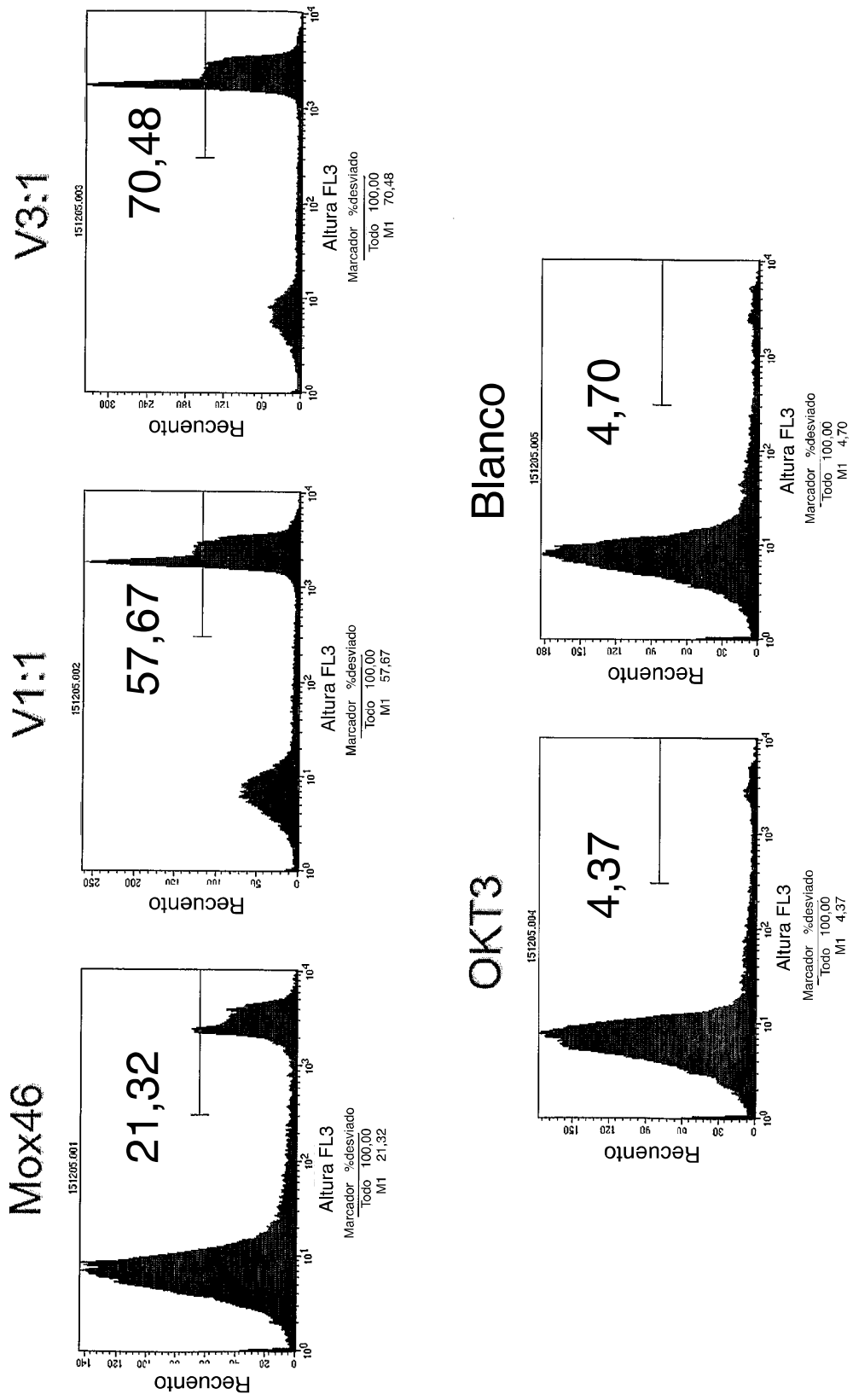


Figura 5b

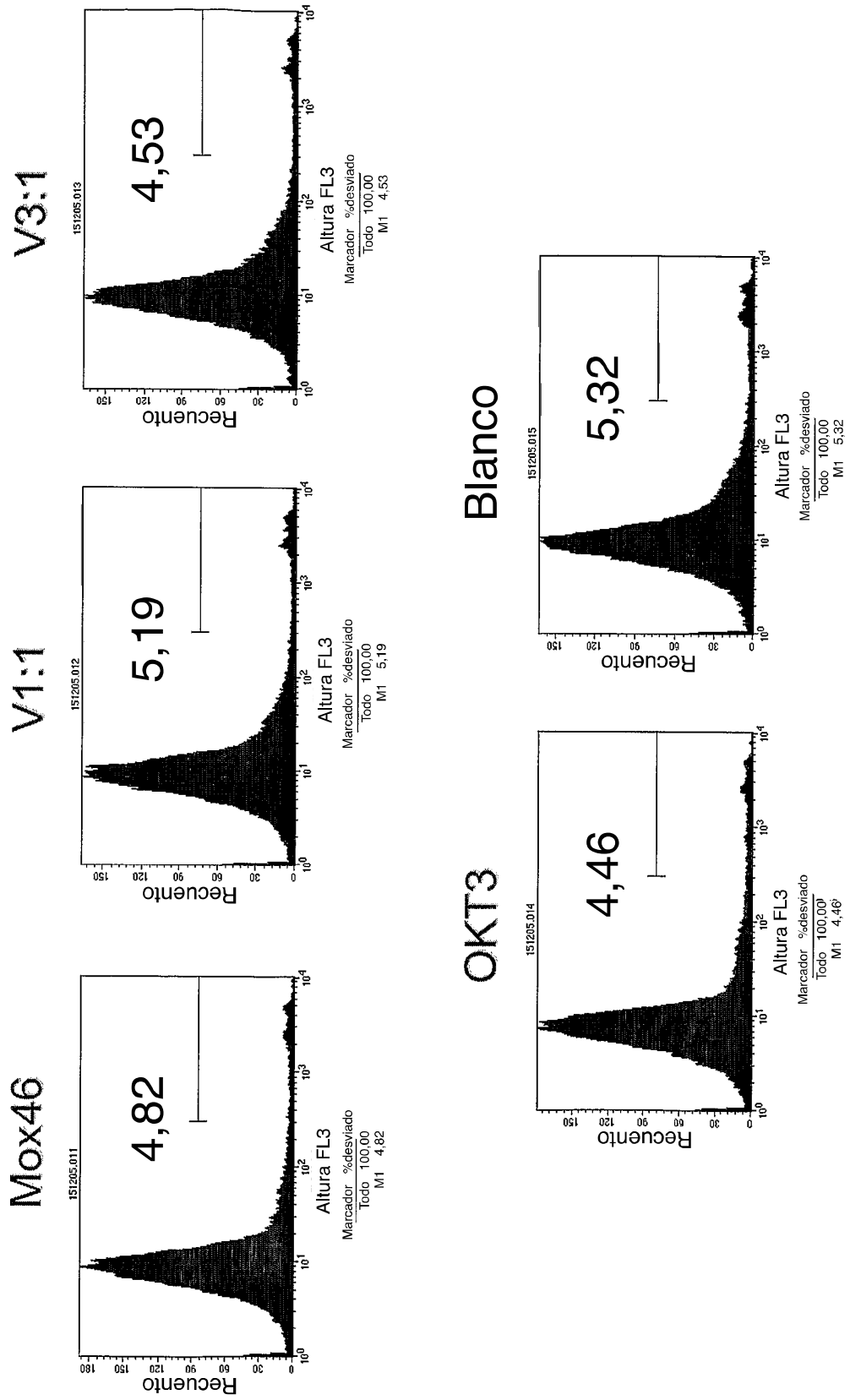




Figura 5c

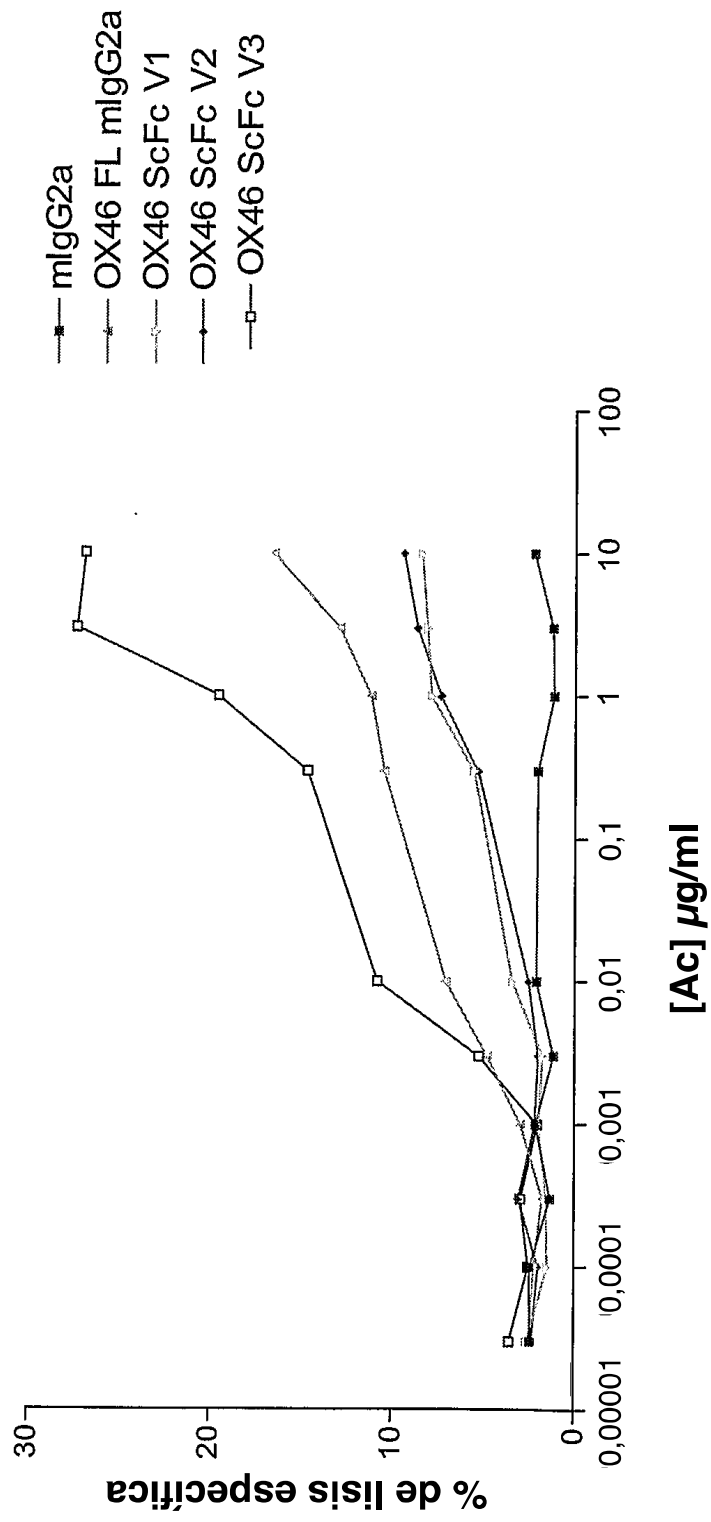


Figura 5d

